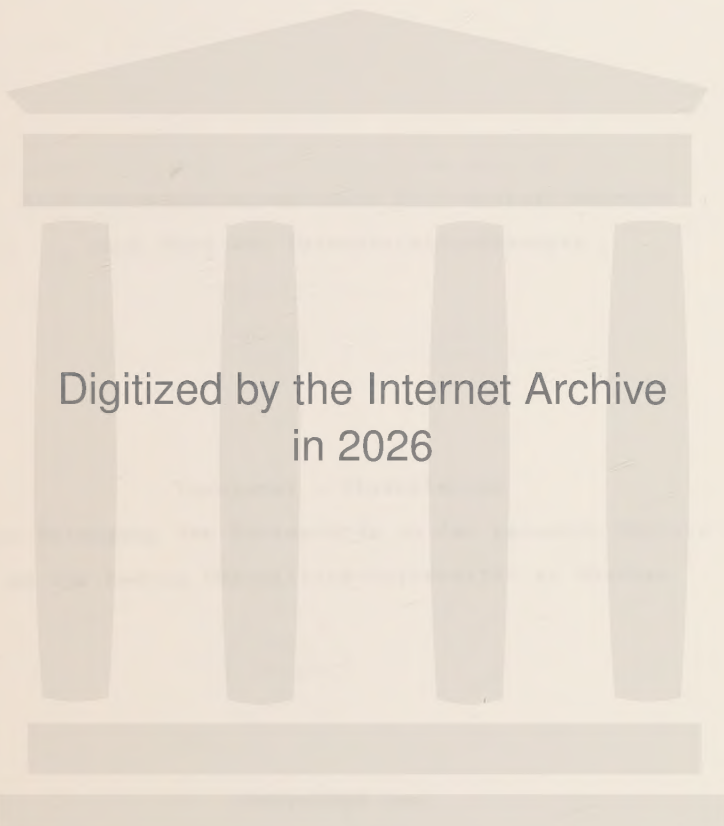


Elektroenzephalographische Vigilanzbestimmungen
nach Gabe von Thienotriazolodiazepin

Eva Wetzel

1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554013_0062

Aus der Abteilung für Psychiatrische Neurophysiologie und EEG-Diagnostik (Leiter: Prof.Dr.J.Kugler) und der Anästhesieabteilung (Vorstand: Prof.Dr.A.Doenicke) der Chirurgischen Poliklinik (Direktor: Prof.Dr.F.Holle) der Universität München

Elektroenzephalographische Vigilanzbestimmungen
nach Gabe von Thienotriazolodiazepin

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Eva Wetzel

aus München

München 1982

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

I. Berichterstatter:	Prof. Dr. Kugler
II. Berichterstatter:	Prof. Dr. Holle
Dekan:	Prof. Dr. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.4.1982



Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

I n h a l t

- I. Einleitung
- II. Problem
- III. Methode und Material
 - 1. Substanz
 - 2. Versuchsplan
 - 3. Versuchspersonen
 - 4. Versuchsablauf
 - 5. EEG-Ableitung
 - 6. Auswertung
- IV. Resultate
 - 1. EEG
 - a) Vigilanz
 - b) Graphoelemente
 - 2. Okulogramm
 - a) Rasche Augenbewegungen (RAB)
 - b) Langsame Augenbewegungen (LAB)
 - 3. Puls
 - 4. Atmung
 - 5. Blutdruck
 - 6. Neurologische Elementarbefunde
 - 7. Flimmerverschmelzungsgrenze
 - 8. Psychoexperimentelle Untersuchungen
 - 9. Subjektive Selbstbeurteilung
- V. Diskussion
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literaturangaben
- Anhang

I. Einleitung

Der Gebrauch von Tranquillantien, vor allem der Benzodiazepin-Gruppe, ist weitverbreitet. Ihre vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten erklären sich aus folgenden Wirkungsmechanismen:

1. Generelle Dämpfung kortikaler Bereiche und damit verbundene Minderung von Bewußtseinshelligkeit und Wahrnehmungsfunktionen, oder sedative Wirkung.
2. Hohe Affinität zum Zwischenhirn und Limbischen System, woraus affektiv und vegetativ dämpfende Effekte resultieren (35).
3. Hemmung polysynaptischer spinaler Reflexe und dadurch hervorgerufene Muskelrelaxation.

Klinisch zeigt sich die Wirkung der Tranquillantien in der Dämpfung innerer Unruhe, der Lösung von Angst und Spannung (bei nicht psychotischer Genese) und der Muskelrelaxation (12).

Zum Fachgebiet der Psychiatrie zählt die Behandlung psychoreaktiver und psychogener Störungen, bei denen affektive Komponenten oder Konversionssymptome im vegetativen Bereich den Krankheitszustand beherrschen. Das therapeutische Ziel ist die Dämpfung von Angst, Spannung und Erregung. Grundsätzlich ist die Tranquillantiengabe nur sinnvoll im Zusammenhang mit psychotherapeutischen Maßnahmen, die eine Aufarbeitung der zugrundeliegenden Konflikte erlauben (2, 34).

Die antikonvulsiven Wirkungen der Tranquillantien begründeten ihre Verwendung bei zerebralen Anfallsleiden in der Neurologie. Die muskelrelaxierende Komponente läßt sich für die Behandlung von Spastiken und Athetosen bei organischen Hirnschäden ausnützen. Das gleiche gilt für Spastik und Myoklonien bei Tetanusinfektionen.

Anästhesie: Die sedierenden und anxiolytischen Eigenschaften von Tranquillantien werden bei der Prämedikation vor Narkosen verwendet. Zur Beruhigung bei kleineren diagnostischen Eingriffen z.B. Endoskopie kann ebenfalls ein Tranquillantium gegeben werden.

Die angstlösende, beruhigende und muskelentspannende Wirkung der Tranquillantien hat sich in der Geburtshilfe bewährt und ermöglicht die Einsparung schmerzstillender Substanzen. Wegen der sehr guten Placentagängigkeit zeigen sich beim Neugeborenen während der ersten 24 Stunden Hypotonien der Muskulatur, jedoch keine Depression von Atmung oder Kreislauf. Es ist vorstellbar, daß bei der Gebärenden höhere Dosen zu Wehenschwäche führen könnten.

Innere Medizin: Sedierung und Anxiolyse haben eine Indikation bei der Behandlung des Herzinfarkts und anderer Situationen, in denen die angstbetonte Reaktion des Patienten die somatischen Symptome verstärkt, die "psychovegetative Entkoppelung" besonders erwünscht ist.

Die häufigste Anwendung von Tranquillantien erfolgt in der Allgemeinmedizin bei psychosomatischen und vegetativen Störungen im gastrointestinalen und kardialen Bereich. Die sedierenden und schlafanstoßenden Eigenschaften der Tranquillantien werden häufig zur Behandlung von Schlafstörungen herangezogen.

Der muskelrelaxierende Effekt kann zur Therapie von Myalgien und Muskelspasmen bei rheumatischen Erkrankungen ausgenutzt werden. Besonders bei chronischem Verlauf trägt hierbei die psychische Distanzierung zum therapeutischen Erfolg bei.

Zu bedenken ist, daß Tranquillantien mißbraucht werden können und Sucht und Abhängigkeit nach sich ziehen (23), und bei Entzug nach längerem Gebrauch Entzugssyndrome und Krämpfe auslösen können. Gezielte Anwendung auf Symptome, ständige kritische Überprüfung und zeitlich begrenzte Verordnung vermeiden Mißbrauch und Konditionierung psychischer Abhängigkeit (5,12,14,15,16,27,33).

Berücksichtigt werden muß bei Tranquillantieneinnahme die Einschränkung intellektueller und psychomotorischer Leistungen, besonders der Fahrtüchtigkeit (12).

Bei den Tranquillantien unterscheidet man 4 Substanzgruppen:

1. Von aliphatischen Alkoholen ableitbare, teils heterozyklische Verbindungen, wie das Meproamat und Phenproamat.
2. Diphenylmethan-Derivate; z.B. Hydroxzin und Benactylin.
3. Benzodiazepin-Derivate; bekannteste Substanz dieser Gruppe: Diazepam.
4. Dibenzo-biszyklooktadien-Abkömmlinge:
Benzoctamin.

II. Problem

Es war zu prüfen, ob die Substanz Thienotriazolodiazepin (WE 941) entspannungsfördernd-anxiolytische, sedierende oder hypnotische Wirkungen entwickelt. Aufgrund der schon durchgeführten Untersuchungen war zu erwarten, daß sich der Wirkstoff in niedrigeren Dosen wie ein Tranquillantium verhält und in der Dosis von 500 mcg sedierende oder leicht hypnotische Wirkungen entfaltet.

Zur Testung wurde die Substanz in verschiedenen Dosen gesunden Versuchspersonen verabreicht und mit einer Placebogabe verglichen. Eine aussagekräftige und bewährte Methode zum Nachweis sedierender oder hypnotischer Eigenschaften einer Substanz bietet die Vigilanz- und Schlaftiefenbestimmung im Elektroenzephalogramm (19,21,22,26,30).

Dabei dient das gleichzeitige Registrieren der Augenbewegungen zum Bestimmen motorischer Aktivitätsformen.

Begleiteffekte und Nebenwirkungen sollten durch neurologische und psychiatrische Elementarbefunde, psychometrische Tests und Protokolle oder Fragebogen über subjektive Angaben erfaßt werden.

Unter klinischen Gesichtspunkten bezeichnen wir als "sedierend" die Effekte von Medikamenten, die durch einen direkten Einfluß auf gewisse zerebro-spinale und vegetative Neurensysteme (37) psychische, motorische und vegetative Funktionen dämpfen. Im EEG lassen sich diese Effekte im allgemeinen an einer Abnahme des kortikalen Ruhetonus bei nachlassender Aufmerksamkeitsspannung und einer Vigilanzminderung mit Übergängen in Phasen der Subvigilanz und leichte Schlafstadien nachweisen. Sie sind an bestimmten EEG-Stadien mit charakteristischen

Aktivitätsfolgen erkennbar.

Als "tranquillierend" trennen wir davon Effekte von Medikamenten, die psychische und vegetative Funktionen regulieren oder stabilisieren, bisweilen auch Angst und Spannung lösen, im allgemeinen aber infolge ihres begrenzten Einflusses auf Teile des zerebro-spinalen Neurensystems und der vegetativen Systeme keine Schläfrigkeit und dementsprechend auch keine wesentlichen Veränderungen des EEG hervorrufen (39). Daß Tranquillantien in höheren Dosen auch Schläfrigkeit oder Schlafbereitschaft auslösen können (15), soll bei unserer Begriffsbestimmung "tranquillierend" unberücksichtigt bleiben. "Hypnotisch" sind dagegen Effekte von Substanzen, die den Schlafeintritt erleichtern oder gegebenenfalls tiefen Schlaf erzwingen, wobei entsprechende EEG-Stadien nachgewiesen werden können.

Unter elektroenzephalographischen Gesichtspunkten ist der Unterschied zwischen "hypnotischen" und "sedierenden" Mitteln vorwiegend an der Ausprägung entsprechender EEG-Stadien, ihrer Dauer und an der Geschwindigkeit ihres Eintritts zu bestimmen, während "tranquillierende" Effekte - im Gegensatz zu den klinischen Zeichen der Beruhigung und Entspannung - in der Regel keine visuell erkennbaren oder nur sehr geringe EEG-Veränderungen als Zeichen einer Vigilanzminderung auslösen (25).

III. Methode

1. Substanz

Das Thienotriazolodiazepin ist mit den Benzo-diazepinen verwandt, weicht jedoch in seiner chemischen Struktur erheblich von der bekannten 5-Phenyl- 1,4-benzodiazepin-Struktur ab.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Experimente am Labortier weisen darauf hin, daß auch Thienotriazolodiazepin viele Eigenschaften der bekannten Tranquillantien besitzt, sich aber in einigen Merkmalen von diesen unterscheidet (4):

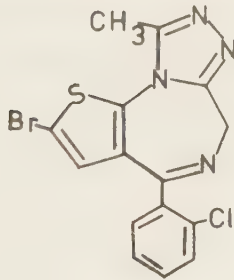
- a) Bei extrem hoher Dosis tritt zwar Tiefschlaf ein aber kein Koma, wie dies bei anderen Benzodiazepinen und bei Barbituraten der Fall ist. Dieser Effekt ist zweifellos eine Besonderheit und läßt darauf schließen, daß die Substanz bei Überdosierung im Verhältnis zu ähnlichen Pharmaka weniger toxisch ist.
- b) Die dosisabhängige hypnotische Wirkung soll wesentlich stärker sein als die des Diazepam.
- c) Der antikonvulsive Effekt soll nicht nur den des Diazepam, sondern auch den der bekannten Antiepileptika übertreffen.
- d) Thienotriazolodiazepin soll eine bemerkenswerte analgetische Wirkung erreichen.

Thienotriazolodiazepin entspricht chemisch:

2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno 3,2-f

1,2,4 triazolo 4,3-a 1,4 diazepin

Strukturformel:



Summenformel: $C_{15}H_{10}Br Cl N_4S$

Molekulargewicht: 393,7

Löslichkeit: 1 + 10 in $CHCl_3$

1 + 150 in CH_3OH

praktisch unlöslich in Wasser

Thienotriazolodiazepin wurde in äußerlich identischen Kapseln mit 100, 200 und 500 mcg Wirkstoffmenge und im Vergleich mit Placebo-Kapseln geprüft.

2. Versuchsplan

Der sedierende Effekt der Substanz sollte in Abhängigkeit von der Wirkstoffmenge und im Vergleich mit Placebo geprüft werden.

Jede Versuchsperson erhielt in einwöchigen Intervallen Placebo-, 100 mcg-, 200 mcg und 500 mcg-Kapseln.

Die Studie wurde als randomisierter doppelter Blindversuch ("Cross over") durchgeführt. Der Verteilerschlüssel wurde erst nach Beendigung aller Versuche und Auswertung sämtlicher Unterlagen bekanntgegeben.

Die Kapseln waren weder geschmacklich noch aussehensmäßig voneinander zu unterscheiden, so daß zwischen Wirkstoff und Placebo keinesfalls differenziert werden konnte.

3. Versuchspersonen

Als Probanden wurden 12 freiwillige männliche Personen ausgewählt, die über 18 Jahre und gesund waren.

Das Alter der VP schwankte zwischen 24 und 36 Jahren, bei einem mittleren Alter von $28,3 \pm 3,6$ Jahren.

Die Probanden mußten sich verpflichten, am Abend vor dem Versuchstag und am Versuchstag keinen Alkohol zu trinken und keine anregenden oder beruhigenden Substanzen einzunehmen. Über eine mögliche Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit wurde aufgeklärt, und es wurde gebeten, nach dem Versuch kein Fahrzeug zu lenken.

Die Versuchspersonen wurden für die Teilnahme an der Studie finanziell entschädigt. Sie mußten die Freiwillig-

ligkeit ihrer Teilnahme und ihre sachgerechte Aufklärung gemäß dem 2. Arzneimittelgesetz schriftlich bescheinigen.

Tabelle 1

Alter der Probanden und Verteilung der Wirkstoffmenge
an den Versuchstagen (Randomisierungsplan)

VP = Versuchsperson VT = Versuchstage

VP	Alter	1.VT	2.VT	3.VT	4.VT
1	31 a	500mcg	100 mcg	Placebo	200mcg
2	26 a	500mcg	200mcg	100 mcg	Placebo
3	33 a	100mcg	Placebo	200 mcg	500mcg
4	24 a	100mcg	500mcg	Placebo	200mcg
5	36 a	Placebo	200 mcg	500 mcg	100 mcg
6	26 a	500mcg	Placebo	200 mcg	100 mcg
7	28 a	100 mcg	200 mcg	500 mcg	Placebo
8	27 a	200mcg	500mcg	100mcg	Placebo
9	30 a	Placebo	100 mcg	200 mcg	500mcg
10	27 a	200mcg	100 mcg	Placebo	500mcg
11	27 a	Placebo	500 mcg	100mcg	200 mcg
12	25 a	200mcg	Placebo	500 mcg	100 mcg

4. Versuchsablauf

(Abb. 1,2)

Die Untersuchungen wurden in den EEG-Laboratorien der Kinderpoliklinik und der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt.

Die VP wurden in der Zeit vom 1.2.77 bis 28.2.77 immer am gleichen Wochentag und zur gleichen Stunde untersucht. Die Zeit der Untersuchung lag bei allen Personen zwischen 14.00 und 16.00 Uhr. 15 Minuten nach Einnahme der Mittel begann die Ableitung am EEG-Gerät. Die Probanden lagen angekleidet, mit geschlossenen Augen, entspannt auf einer Liege. Der Raum wurde verdunkelt und jedes Geräusch nach Möglichkeit vermieden, um Stör- und Weckreize weitgehendst auszuschalten. Traten dennoch akustische Störreize auf, so wurden sie auf dem Registrierpapier vermerkt. Insgesamt wurden von jedem Probanden 4 EEG von jeweils 45 Minuten Dauer registriert.

Vor Kapseleinnahme und eine Stunde danach wurden Pulsfrequenzen und Blutdrucke gemessen, der neurologische Elementarbefund erhoben, ein Selbstbeurteilungsbogen und vegetative Symptomlisten ausgefüllt und die Flimmerverschmelzungsgrenze bestimmt.

Das Reaktionsvermögen und die Konzentrationsfähigkeit wurden nach dem EEG psychometrisch getestet:

Chapuis-Labyrinth-Test, Horatz-Zahlen-Test,

d₂-Durchstreich-Test nach Brickenkamp.

Abb. 1

Versuchsablauf

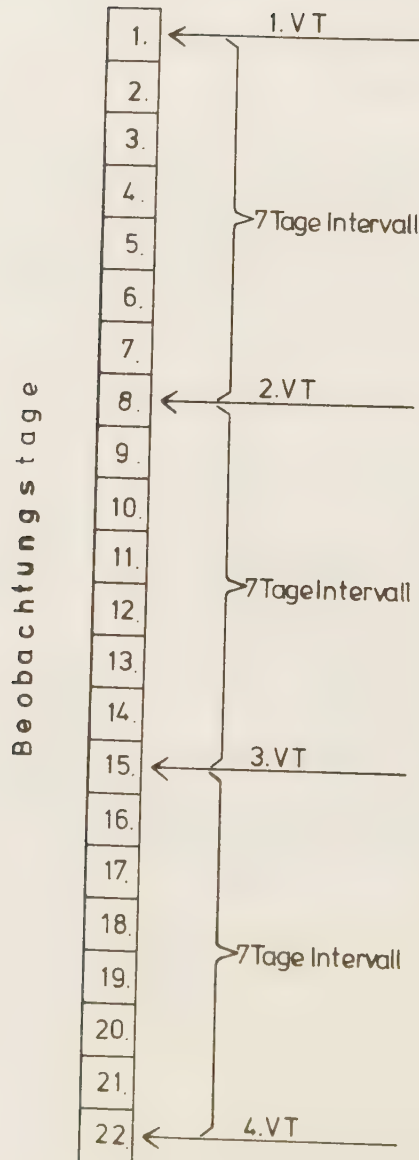


Abb. 2

Versuchsablauf

Datum Uhr			Datum Uhr			Datum Uhr			Datum Uhr		
Mo.			Mo.			Mo.			Mo.		
Di.			Di.			Di.			Di.		
Mi.			Mi.			Mi.			Mi.		
Do.			Do.			Do.			Do.		
Fr.	4.2.77	14.00	Fr.	11.2.77	14.00	Fr.	18.2.77	14.00	Fr.	25.2.77	14.00
1.VT			2.VT			3.VT			4.VT		

Ablauf der Untersuchung an jedem Versuchstag
in der gleichen Reihenfolge:

Selbstbeurteilungsbogen ausfüllen

Neurologische Elementarbefunde

Flimmerverschmelzungsgrenze

Puls-Messung

Blutdruckmessung

Kapsleinnahme

15 Minuten Intervall

EEG-Ableitung (45 Minuten)

Blutdruckmessung

Puls-Messung

Neurologische Elementarbefunde

Flimmerverschmelzungsgrenze

Psychometrische Tests

Chapuis

Horatz

d₂-Test

Selbstbeurteilungsbogen

Fragen nach Nebenwirkungen

Die neurologische Untersuchung beinhaltete:

Finger - Finger - Versuch (FFV)

Finger - Nasen - Versuch (FNV)

Romberg

Blindgang (BG)

Seiltänzerblindgang (SBG)

Dermographismus (DG)

Schweißbildung

Tremor, feinschlägig (Tf)

Tremor, grobschlägig (Tg)

5. EEG-Ableitung

Das EEG wurde in den beiden Laboratorien mit 12-Kanalgeräten abgeleitet.

(Papiergeschwindigkeit 15 mm/sec; Eichung 6 mm $\hat{=}$ 50 mV).

Die Ableitung auf 8 Kanälen erfolgte bipolar in paramedianen Längsreihen. Die Elektroden waren in gleichen Abständen frontal, praezentral, zentral, parietal und okzipital angeordnet. (Abb. 4)

Okulogramm, EKG und Atemfrequenz wurden mit den verbliebenen Kanälen registriert.

Die Elektroden für das Okulogramm wurden am rechten und linken äußeren Augenwinkel festgeklebt.

Aus dem Okulogramm konnten Indexwerte für die raschen und langsamen Augenbewegungen bestimmt werden.

Die EKG-Ableitung I (rechter Arm — linker Arm) ermöglichte das Bestimmen der Herzfrequenz.

Die Atembewegungen wurden mittels eines Thermistors aufgezeichnet, der am Nasenflügel befestigt war und ins Nasenloch ragte.

Zu Beginn und am Ende der Ableitung wurde die visuelle Blockade-Reaktion durch kurzzeitiges Öffnen und Schließen der Augen überprüft.

Von allen Punkten der Kortexoberfläche kann man kleine, anscheinend spontan auftretende Potential-schwankungen ableiten. Dies ist auch durch die intakte Schädelkalotte möglich, weil die Schädeldecke kein elektrischer Isolator ist. Man registriert hierbei mit einer Elektrodenfläche von ca. 1 mm^2 die Summenaktivität von etwa 10^6 Nervenzellen.

In den Summenpotentialen können nur dann Schwankungen mit größerer Amplitude auftreten, wenn ein wesentlicher Teil der Neuren gleichzeitig, synchron, synaptisch aktiviert wird. Der Ursprung der Potentiale ist jedoch letztlich nicht genau geklärt (6,11,13,29,31,33,35,36).

In der Hirnstromkurve eines Schlafenden findet man eine Fülle von verschiedenartigen Wellenformen und Rhythmen; nicht alle sind für den Schlaf charakteristisch und viele sind von ähnlichen Potentialen des Wach-EEG nur durch ihre besondere räumliche Verteilung oder an ihrer zeitlichen Einordnung in die übrigen Schlafwellenmuster zu unterscheiden (18).

6. Auswertung

Bei der visuellen Auswertung der aufgezeichneten EEG-Kurven wurde entsprechend der von KUGLER modifizierten LOOMIS-Einteilung vorgegangen (19).

Es ist unschwer möglich, durch eine Vergleichstabelle auch die EEG-Stadien der anderen Klassifikationen zu berechnen. (Abb. 3); (9,28,32)

Die mittlere Schlaftiefe wurde aus allen zeitlich aufeinanderfolgenden 40-Sekunden-Epochen ($\pm$ 2 Blätter bei Registriergeschwindigkeit 15 mm/s) geschätzt. Die Ergebnisse wurden auf einem Protokollbogen notiert und dann auf ein Koordinatensystem übertragen.

Die wichtigsten bei der EEG-Beschreibung verwendeten Symbole (nach KUGLER modifiziert) sind in der folgenden Aufstellung aufgeführt und erläutert (20,21).

Alpha-Rhythmus:

Im entspannten Zustand mit geschlossenen Augen besteht die EEG-Tätigkeit vorwiegend aus periodischen Potentialschwankungen im Mittel von 8 - 13 Hz und Amplituden von 30 - 150 μV , die von frontal nach okzipital zunehmen. In den Okzipitalregionen ist diese Tätigkeit rhythmisch. Der α -Rhythmus wird beim Augenöffnen oder bei Aufmerksamkeitszunahme blockiert (= Desynchronisation).

Betatätigkeit:

Wellen mit Frequenzen zwischen 15 - 30 Hz und Amplituden um 10 - 30 μV . Sie treten im desynchronisierten EEG auf. Alle psychosensoriellen Reize führen zu die-

ser Tätigkeit als Ausdruck der Aufmerksamkeitszuwendung (Beispiele: Augenöffnen, Kopfrechnen etc.).

β -Wellen sind über den vorderen Hirnregionen zu finden.

Deltatätigkeit:

Im mittleren und tiefen Schlaf (Stadien D und E) wird die Tätigkeit synchronisiert; die vorherrschende Frequenz beträgt unter 4 Hz und erscheint über der gesamten Konvexität.

Thetatätigkeit:

Wellen mit einer Frequenz zwischen 4 - 8 Hz. Besonders im Stadium der Schläfrigkeit und des leichten Schlafes vorhanden.

Von der Thetatätigkeit getrennt beurteilten wir Thetawellengruppen, die vor Vigilanzschwankungen in regelmäßigen Folgen mit Amplitudenmaximum präzentral und Frequenzen von 6 - 8 Hz auftreten.

Vertexwellen:

Steile, hauptsächlich negative Wellen mit Amplitudenmaximum über dem Vertex. Sie sind im Stadium der Schläfrigkeit oft als Hinweis auf propriozeptive Reize zu werten.

K-Komplex:

Komplex aus einer langsamen oder steilen Welle und raschen (Sigma-) Rhythmen, der als Antwort auf exogene Reize entsteht und die größte Amplitude über der Präzentralregion hat.

Abb. 3

Vergleichende Übersicht der Schlafstadien nach LOOMIS

- modifiziert von KUGLER (19).

	Rechtschaffen Dement und Kleitmann	Loomis Roth	Gibbs	Verhalten	Kugler	EEG-Muster	
						Führendes Kenn- zeichen	Reaktion
NON-REM	W			Wachheit	A ₀	α okz., Normvariante	Vis. Blockade- Reaktion (VBR)
	1	I	A 1	verringerte Vigilanz	A ₁ A ₂	α-Diffusion α niedrig, spärlich, langsam, α niedrig	VBR verringert VBR paradox
			B 2a 2b	Schläfrigkeit	B ₀ B ₁ B ₂	δ niedrig, α vereinzelt δ niedrig-mittelhoch δ mittelhoch, δ spärlich	VBR fehlt niedrige Vertex-W. hohe Vertex-W.
	2	II	C 3	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	δ hoch 30% d. Zeit, α δ hoch 50% d. Zeit, α δ hoch, langs., kontin.	K-Komplexe
	3	III	D 4	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	δ bis 30% d. Zeit δ bis 50% d. Zeit δ bis 80% d. Zeit	breite K-Komplexe δ-Aktivation
	4	IV	E 5	Tiefer Schlaf	E ₀ E ₁ E ₂	kontinuierlich sehr hoch sehr hoch u. langsam	keine
					F	periodisch langsame Gruppen/flache Strecken	keine
	REM	V REM	0	rasche Augenbewegungen	B/ REM	niedrig, rasch, A ₁ -B ₂ mit Augenbewegungen	z.T. keine (B) z.T. Vertex-Wellen

Lambdawellen:

Steile, oft diphassische Wellen in okzipitalen Bereichen bei offenen Augen. Die steile Anfangsphase zeigt positiven Ausschlag.

Rhowellen (= Lambdoidwellen):

Sie haben ähnliche Form wie die Lambdawellen, kommen aber im Schlaf vor. Sie sind di- oder triphasisch, treten meist in Serien auf und haben höhere Amplituden als die Lambdawellen (24).

Sigma-Rhythmen:

Spindeln von ungefähr 14 Hz, die gewöhnlich maximale Amplituden in der Präzentralregion aufweisen.

Langsame Augenbewegungen (LAB):

Träge, pendelförmige Augenbewegungen in Ermüdungs- und Einschlafstadien. Ihre Häufigkeit nimmt von A_0 nach A_1 zu und von A_1 nach A_2 ab (1,18).

Rasche Augenbewegungen (RAB):

Nystagmusartige Augenbewegungen im Wach- und Schlafzustand, die im Okulogramm registriert werden. Im Schlaf haben sie eine besondere Beziehung zu den Träumen. Erst mit ihrem Auftreten kann man die Traumstadien mit flacher, rascher Tätigkeit (REM-Phasen) im EEG von den Ermüdungs- und Einschlafstadien $A_1 - B_2$ trennen (17).

Wenn RAB ohne Kenntnis der elektroenzephalographischen Stadien ausgewertet werden, sind sie formal von Serien rascher Augenbewegungen im Wachzustand nicht unterscheidbar (18).

Elektroenzephalogramme der VP 2

Abb. 4a

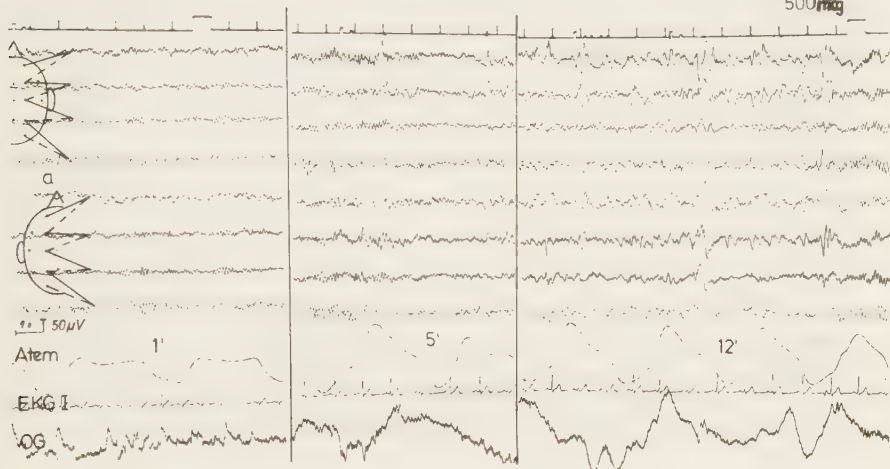
Gesunde Versuchsperson (LA.He., 26a, ♂ vom 2.2.77)
nach Gabe von 500 mcg Thienotriazolodiazepin (WE 941)

Vp. 2/1

LA. He., 26 ♂

2.2.77.

We 941
500mcg



1. Min.: Ausgangsverhalten mit regelmäßiger, spindeliger 10 - 11 Hz Tätigkeit, 25 - 50 V. Atem regelmäßig, 12/min. Im EKG I Sinusrhythmus 75 - 80/min. Im Okulogramm (OG) rasche Augenbewegungen des Wachzustandes.

5. Min.: Zeitweilig Übergang in gemischte niedrige Beta- und Alpha-Tätigkeit (Stadium I; A₂). Atem beschleunigt, 14/min und vertieft. Pulsfrequenz auf 60/min verlangsamt. Im OG langsame pendelförmige Bulbusbewegungen.

12. Min.: Diffuse, unregelmäßige 3 - 4 Hz Tätigkeit mit Vertexwellen und einzelnen K-Komplexen und angedeuteten niedrigen, unregelmäßigen Sigma-Spindeln (Stadium II; B₂) mit flüchtiger Weckreaktion. Atem auf 15/min beschleunigt, regelmäßig, tief. Pulsfrequenz 60/min. Im OG langsame Bulbusbewegungen.

Abb. 4b (Fortsetzung von Abb. 4a)

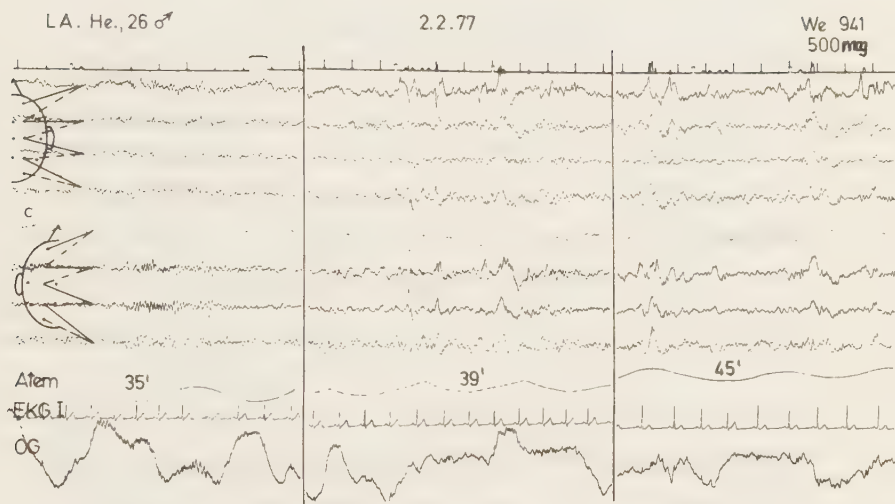


18. Min.: Wechselnde 5 - 6 Hz Tätigkeit, überlagernde, unregelmäßige 10 Hz Tätigkeit und bilaterale Delta-Wellen (Stadium III; C.). Atem flacher. Pulsfrequenz 63/min. Im OG nur wenige langsame Bulbusbewegungen.

23. Min.: Flüchtliges Wachstadium mit reaktivierter, spindeliger Alpha-Tätigkeit. Atem 15/min, EKG 63/min. Einzelne, niedrige, rasche Bulbusbewegungen im OG.

30. Min.: Länger anhaltendes mittleres Schlafstadium mit dominierender 5 - 6 Hz Tätigkeit, zeitweilig niedrigen 4 - 3 Hz Wellen, wiederholten Vertex-Wellen und einzelnen K-Komplexen und niedrigen Sigma-Spindeln. Atem 18/min flacher. Pulsfrequenz 60/min. Im OG langsame Bulbusbewegungen.

Abb. 4c (Fortsetzung von Abb. 4b)



35. Min.: Vorübergehend reaktiviertes Wachstadium mit spindeliger Alpha-Tätigkeit im Wechsel mit niedriger 5 Hz Tätigkeit. Atem 14/min, flach. Pulsfrequenz 58 - 72/min mit respiratorischen Schwankungen. Im OG langsame Bulbusbewegungen.

39. Min.: Leichtes Schlafstadium mit gemischter 5 - 6 Hz und überlagernder 9 - 10 Hz Tätigkeit. Häufig hohe Vertex-Wellen, einzelne K-Komplexe. Atem 15/min, flach. Pulsfrequenz 60/min. Im OG langsame Bulbusbewegungen.

45. Min.: Mittleres Schlafstadium. Diffuse 3 - 5 Hz Tätigkeit. Höhere bilaterale 1,5 - 2 Hz Gruppen, K-Komplexe, unregelmäßige, niedrige Sigma-Spindeln. Atem 15/min, flach. Pulsfrequenz 50 - 55/min, respiratorische Schwankungen. Im OG langsame Bulbusbewegungen.

Um die Vigilanzuntersuchungen rechnerisch auswerten zu können, wurden den einzelnen Schlafstadien Zahlenwerte zugeordnet, die ihren Rangklassen entsprachen.

Beispiele:

$A_0 = 0$; $A_1 = 1$; $A_2 = 2$; $B_0 = 3$; $B_1 = 4$ usw.

Der Zahlenwert wurde also um so größer, je tiefer das Schlafstadium war.

Mit Hilfe dieser Zahlen wurde der Medianwert jeder Auswertungsepoche errechnet und in einem Verlaufsdiagramm als Vigilosomnogramm dargestellt. Die 48 Vigilosomnogramme wurden zu verschiedenen Gruppen zusammengefaßt. Es wurden Gruppen von allen Kurven der einzelnen Versuchstage und von allen Kurven mit der gleichen Dosis gebildet und daraus Medianwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet. Der Vergleich der Mittelwerte von den 4 Versuchstagen erlaubte, den Gewöhnungseffekt zu beurteilen.

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte aus den Mittelwerten der 4 Dosisgruppen geschlossen werden.

Für die Graphoelemente, Augenbewegungen und motorischen Aktivitäten wurden Indexwerte bestimmt. Sie entsprachen der Prozentzeit, wobei die Indexzahl 10 für den kontinuierlichen Bestand in 100% der Zeit, 5 für 50% der Zeit und 0 für das Fehlen - die Zwischenwerte entsprechend - stehen (28).

In den graphischen Darstellungen der durchlaufenen Schlafstadien in einem Koordinatensystem, dessen Abszisse die Zeit in Minuten, und dessen Ordinate die Schlaf-tiefe repräsentierte (Vigilosomnogramm), wurden auch

die übrigen Parameter wie RAB, LAB, Atem- und Herzfrequenz eingetragen.

Die Graphoelemente wurden pro 40-Sekunden-Epochen ausgezählt, graphisch jedoch als Gesamtsumme pro 45 Minuten in Histogrammen dargestellt.

Für RAB, LAB, Atemfrequenz, Herzfrequenz und Graphoelemente wurden, analog dem Vorgehen bei der Vigilanz, die Mittelwerte, Varianzen und Standardabweichungen ermittelt.

Herz- und Atemfrequenz wurden pro Minute abgelesen und graphisch entsprechend eingetragen.

Die Abbildungen 5,6,7 zeigen Vigilosomnogramme von ausgewählten Versuchspersonen (die restlichen finden sich im Textanhang).

Für statistische Signifikanzberechnungen der EEG-Kurven wurde der "WILCOXON matched pairs signed rank test" herangezogen.

Die Anwendung dieses Tests bot sich an, da die EEG als Reihe von gepaarten Beobachtungen betrachtet werden konnten und a priori keine Aussage über die Verteilung der Differenzen gemacht werden sollte.

Der Wilcoxon Test liefert zudem bei normalverteilten und nicht normalverteilten Differenzen fast gleich verlässliche Ergebnisse. Seine Zuverlässigkeit liegt bei ca. 95% (7,38,40).

Sämtliche Signifikanzen wurden von der "Gesellschaft für operationale Medizin und Datenverarbeitung" und Biomathematikern der Firma C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim, berechnet.

Die Vigilosomnogramme der Versuchsperson 11 zeigen deutliche Abhängigkeit der Schlaftiefe von der verabreichten Dosis. (Abb. 5)

Bei Placebo-Gabe blieb der Proband während der ganzen Ableitung wach ($A_0 - A_1$).

Gute Übereinstimmung mit RAB und LAB. Als Graphoelemente existierten nur α -Wellen-Gruppen.

100 mcg Substanz bewirkten ab der 20. Minute zunehmende Schläfrigkeit bis B_1 .

LAB traten gehäuft auf.

Graphoelemente zeigten sich vereinzelt.

Mit 200 mcg Wirkstoff erreichte VP 11 zu einem recht frühen Zeitpunkt das Schläfrigkeitsstadium B_0 (nach

8 - 12 Minuten); kurzzeitig wurden die Stadien des leichten Schlafes (C_0, C_1) durchlaufen.

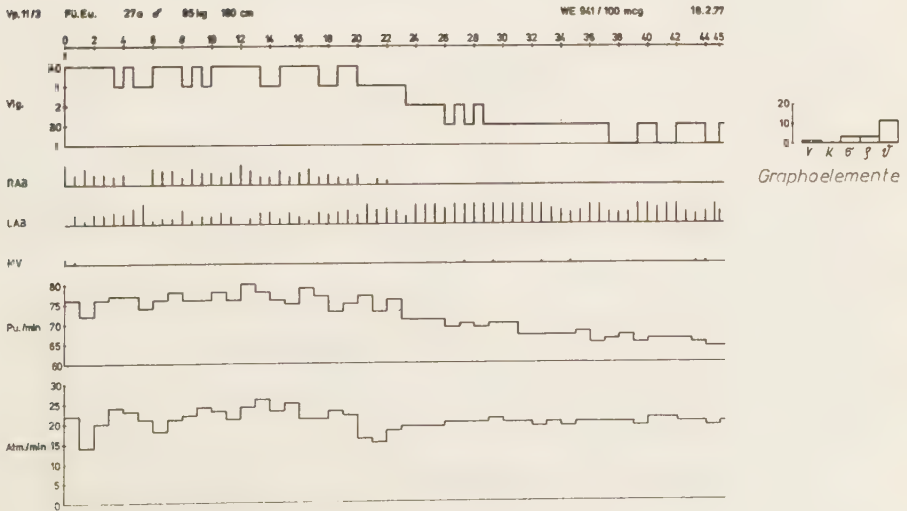
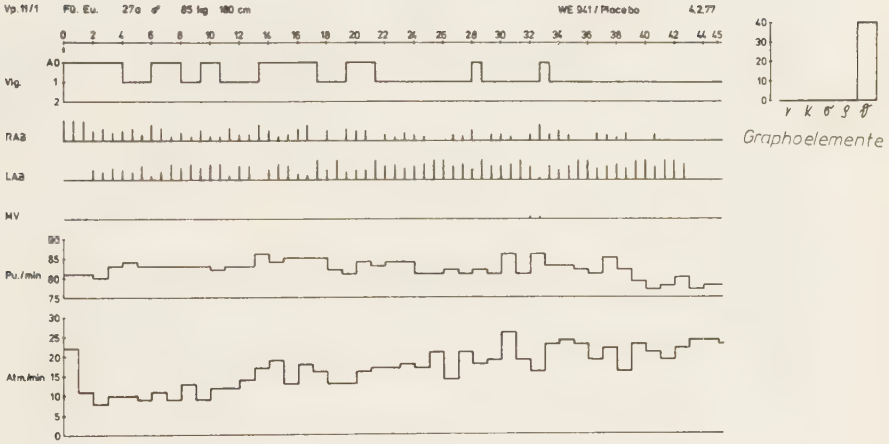
Die langsamen Augenbewegungen wurden in den C-Stadien wieder seltener.

Die stadienspezifischen Graphoelemente häuften sich.

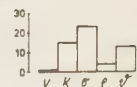
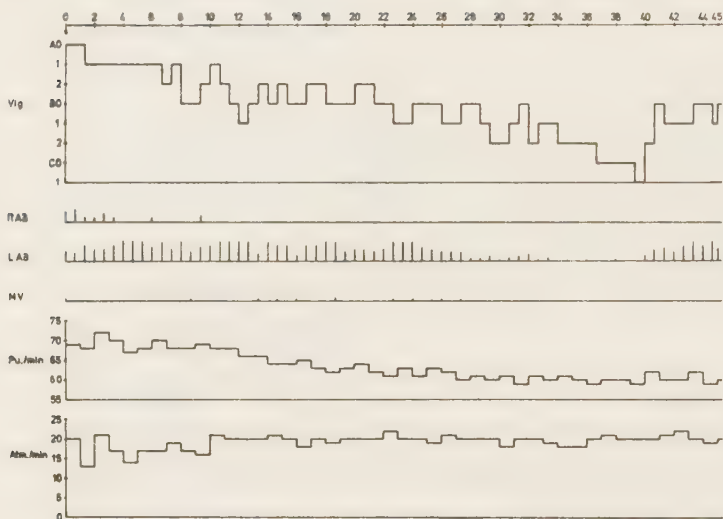
Dosissteigerung auf 500 mcg Thienotriazolodiazepin bewirkte beim Untersuchten eine weitere Zunahme von mittleren Schlafstadien. Er blieb nur 2 - 3 Minuten hellwach. Ab der 35. Minute bis zum Ende der Ableitung schlief er (Maximalwert D_0). In den letzten 10 Minuten kein Nachlassen der Wirkung, woraus ein länger die Untersuchung überdauernder Effekt ableitbar ist; übereinstimmend deutlich stärkere Nachwirkungen bei subjektiven Beschwerden, vegetativen Symptomen und Koordinationsfähigkeiten.

Abb. 5

Vigilosomnogramme der VP 11

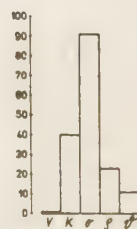
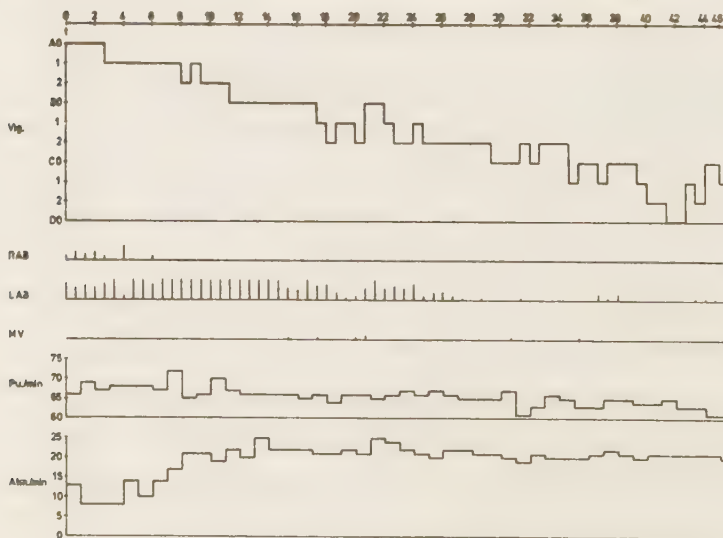


Vb. 11/6 PBL. 27a d 05 kg 180 cm WE 941/200 mcg 25.2.77



Graphoelemente

Vb. 11/6 PBL. 27a d 05 kg 180 cm WE 941/200 mcg 25.2.77



Graphoelemente

RAB verschwanden gleich zu Anfang, LAB mit den tieferen Schlafstadien.

Viele K-Komplexe und $\tilde{G}$ -Spindeln als typische Grapho-
elemente des C- und D-Stadiums. Atmung und Herzfrequenz
verhielten sich unauffällig; mit zunehmender Schlaf-
tiefe wurden die Frequenzen regelmäßiger.

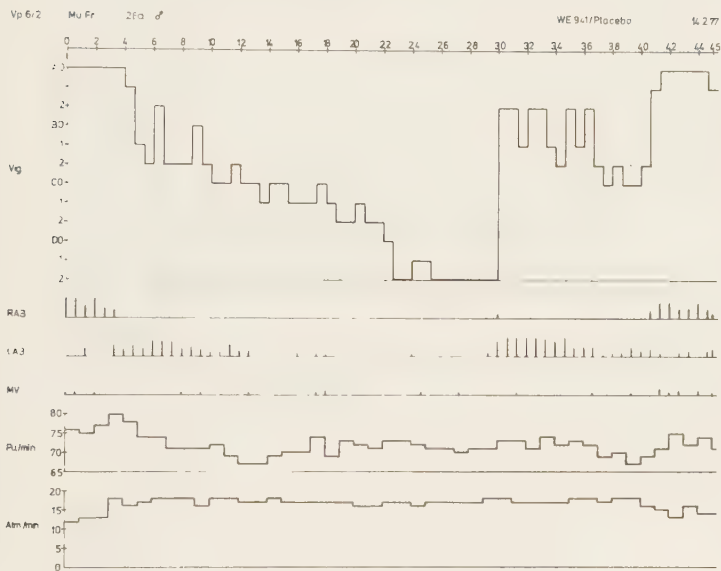
Der Proband 6 (Abb. 6) erreichte mit E_0 das tiefste Schlafstadium aller Versuchspersonen; bei einer Dosierung von 200 mcg Thienotriazolodiazepin blieb E_0 fast 10 Minuten bestehen, bei 100 mcg nur für kurze Zeit.

500 mcg Verum zeigten beim Probanden keinen so ausgeprägten Effekt; er verfiel lediglich in leichten Schlaf. Allerdings war die 500 mcg-Gabe am 1. Versuchstag, so daß man hier die mögliche Aufregung berücksichtigen muß.

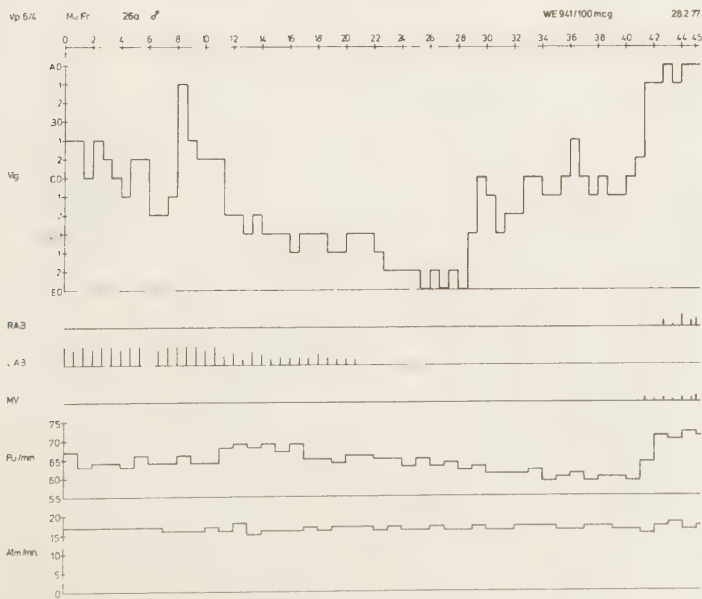
Mit Placebo schlief die VP mitteltief (D_2). Graphoelemente und Augenbewegungen waren bei allen Dosierungen unauffällig und stimmten mit den Vigilanzindices überein.

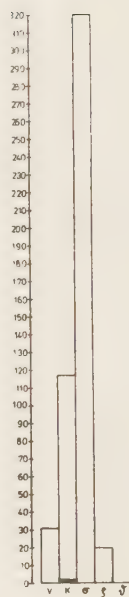
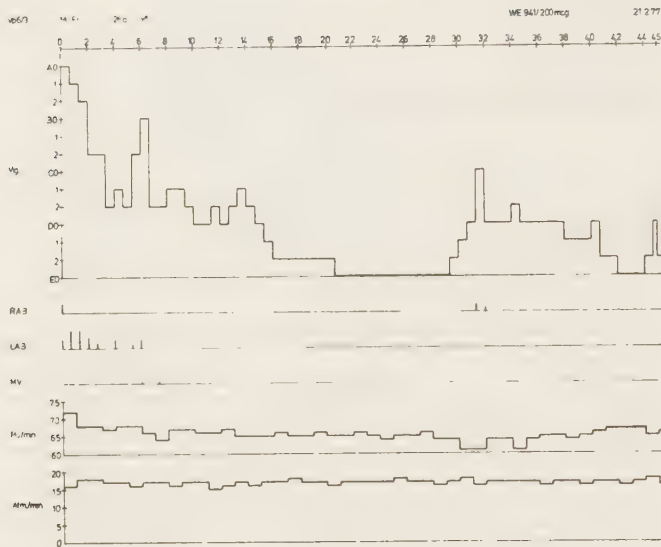
Abb. 6

Vigilosomnogramme der VP 6

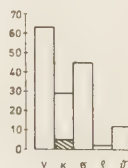
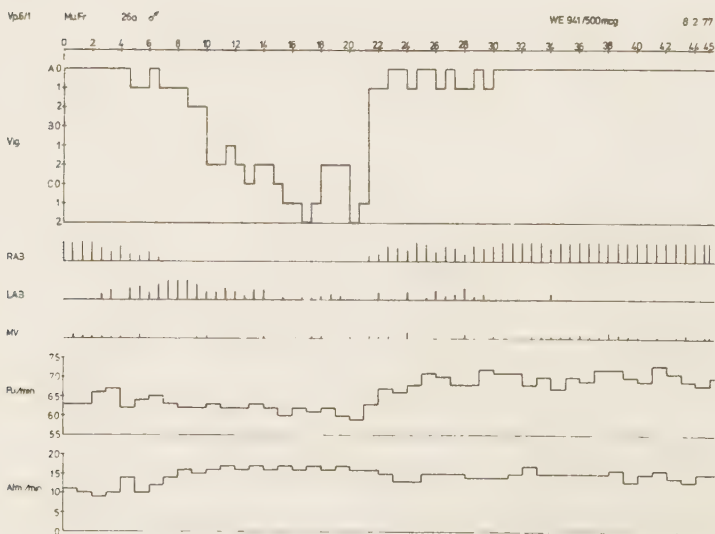


Graphoelemente





Graphoelemente



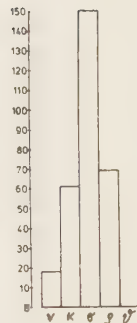
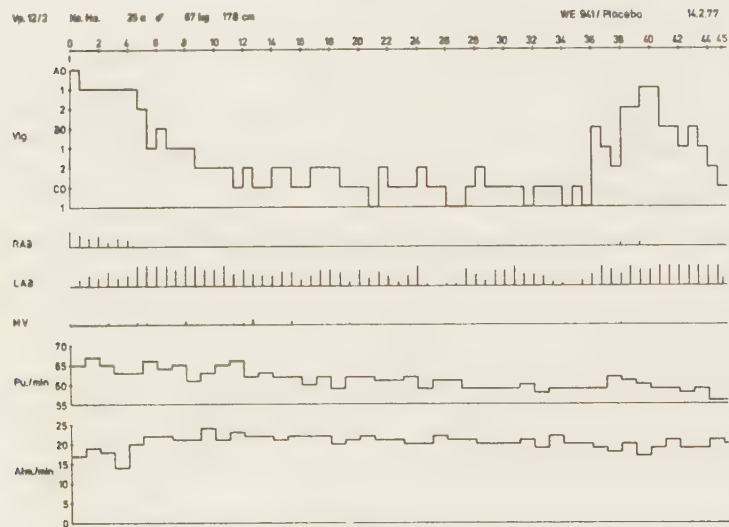
Areguläre Ergebnisse, d.h. den Mittelwerten widersprechende Unterschiede zwischen Placebo und Wirkstoff bei einzelnen VP ("Ausreißer"), wurden bei 2 Teilnehmern beobachtet. Die Vigilosomnogramme der VP 12 (Abb. 7) zeigten einen "Ausreißer".

Placebo- und 100 mcg -Gabe bewirkten beim Probanden, daß er sowohl schneller, als auch länger und tiefer schlief als bei den großen Substanzdosen.

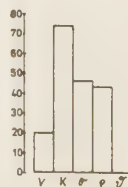
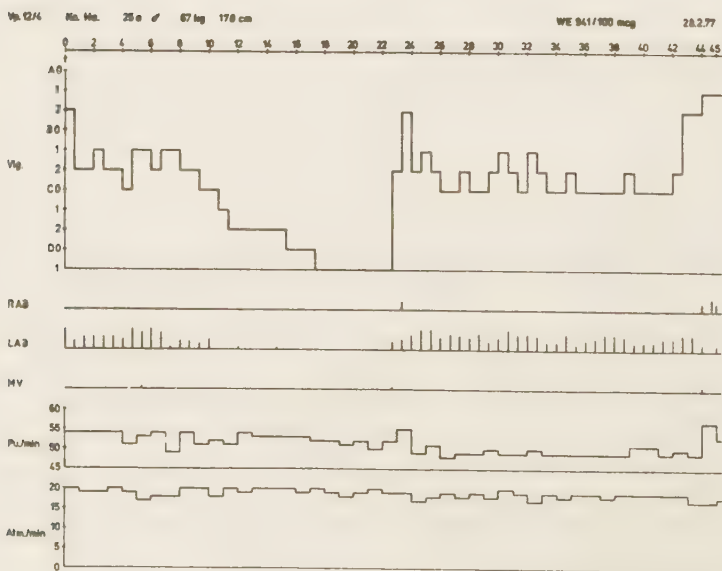
Die anderen Parameter entsprachen den Vigilanzindices.

Abb. 7

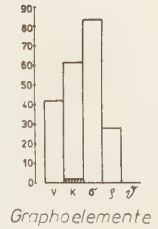
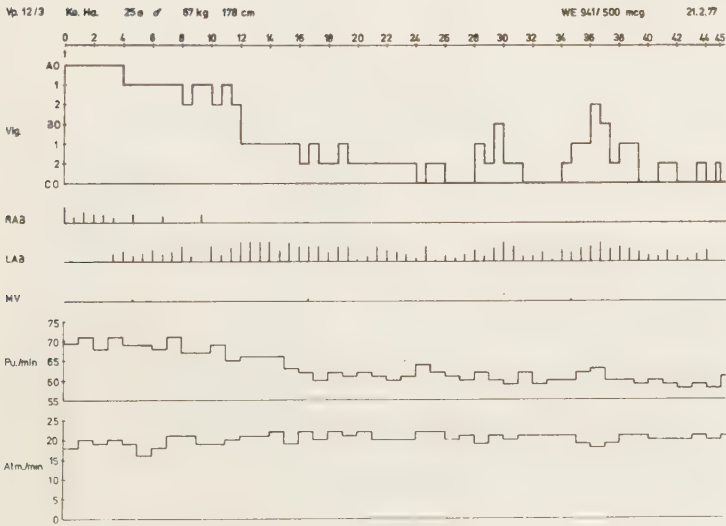
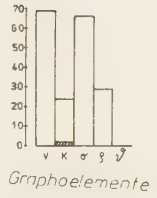
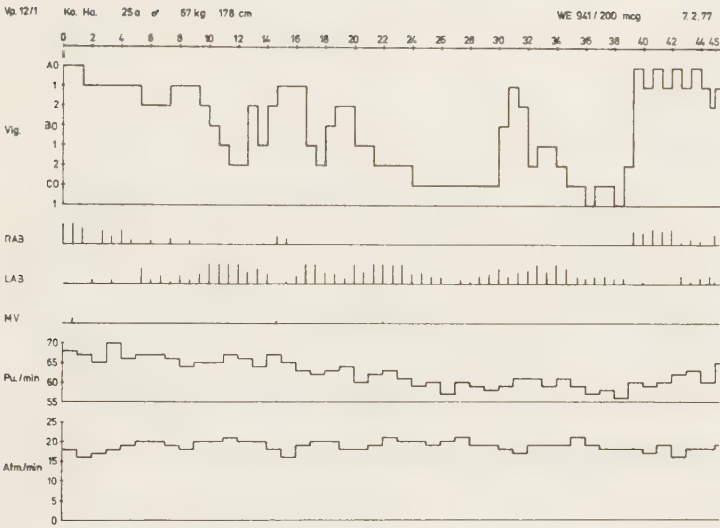
Vigilosomnogramme der VP 12



Graphoelemente



Graphoelemente



IV. Resultate

1. EEG

a) Vigilanz

(siehe Abb. 8)

Mit Placebo wurde dieselbe Schlaftiefe ($B_0 - B_1$) erreicht wie mit 100 mcg Thienotriazolodiazepin; die Schlafstadien wurden nach 100 mcg länger beibehalten.

Die 200- und 500 mcg-Gabe führte zu tieferem Schlaf ($B_2 - C_0$). Das Einschlafen trat bei 200 mcg schneller ein und erreichte tiefere Stadien als mit 500 mcg Substanzmenge. Bei 500 mcg waren in der 45. Minute allerdings noch Schlafstadien im B_2 -Bereich vorhanden, während mit 200 mcg Verum die Kurve ab der 30. Minute wieder Angleichung an den Wachzustand zeigte.

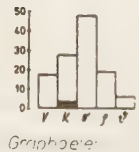
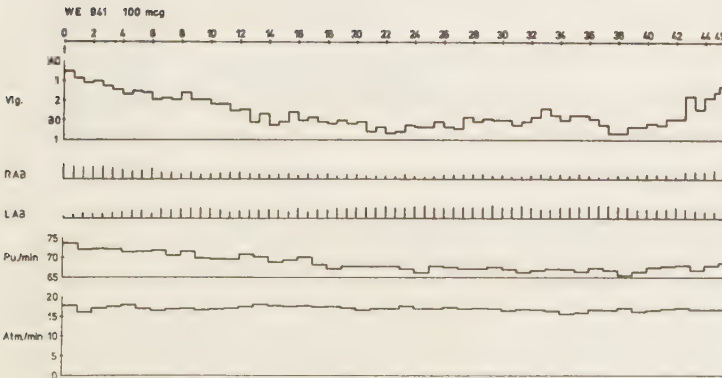
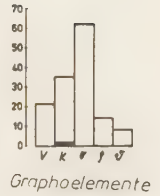
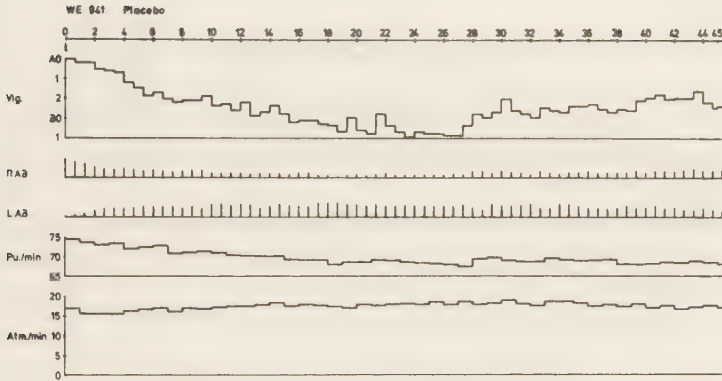
Der Vergleich aller Kurven der verschiedenen Versuchstage (Abb. 9) zeigte, daß mit jedem Versuchstag tiefere Schlafstadien durchlaufen wurden. Da den 12 Probanden insgesamt an jedem Versuchstag die gleiche Menge an Substanz verabreicht wurde (Tab. 1), kann aus diesen Ergebnissen die Gewöhnung an die Ableitesituation, der Gewöhnungseffekt, abgelesen werden.

Die mittleren Vigilanzindices (Abb. 10) veranschaulichen dieses Ergebnis. Die Mittelwerte für die einzelnen Gruppen wurden aus den 12 Mittelwerten der Vigilanzindices errechnet.

Abb. 8

Arithmetische MW der erfaßten Parameter.

(Indexmittelwerte von 12 VP)



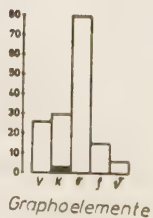
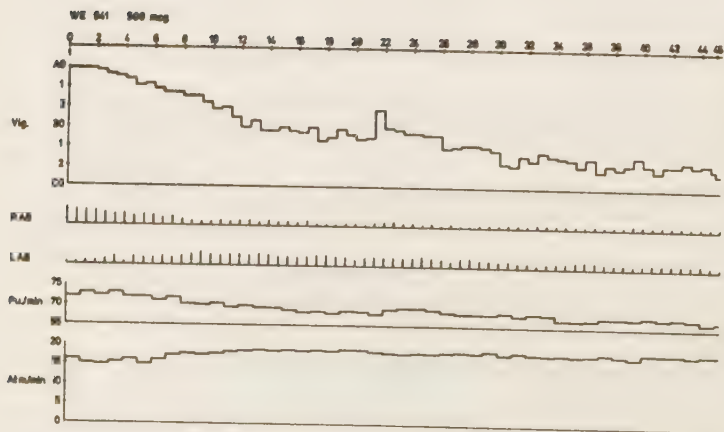
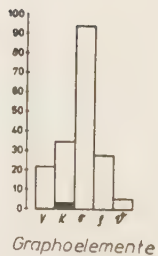
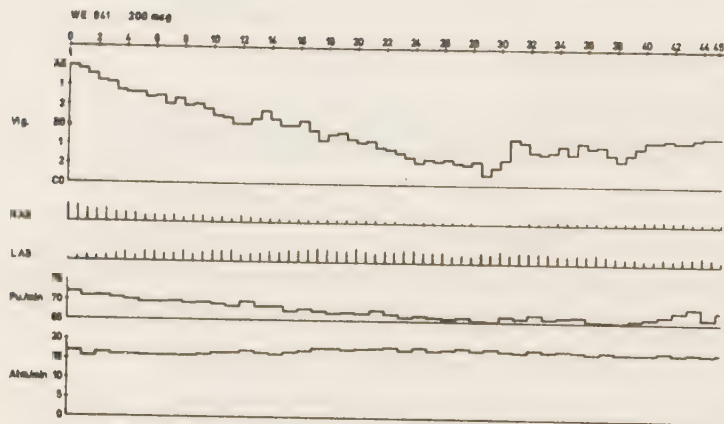
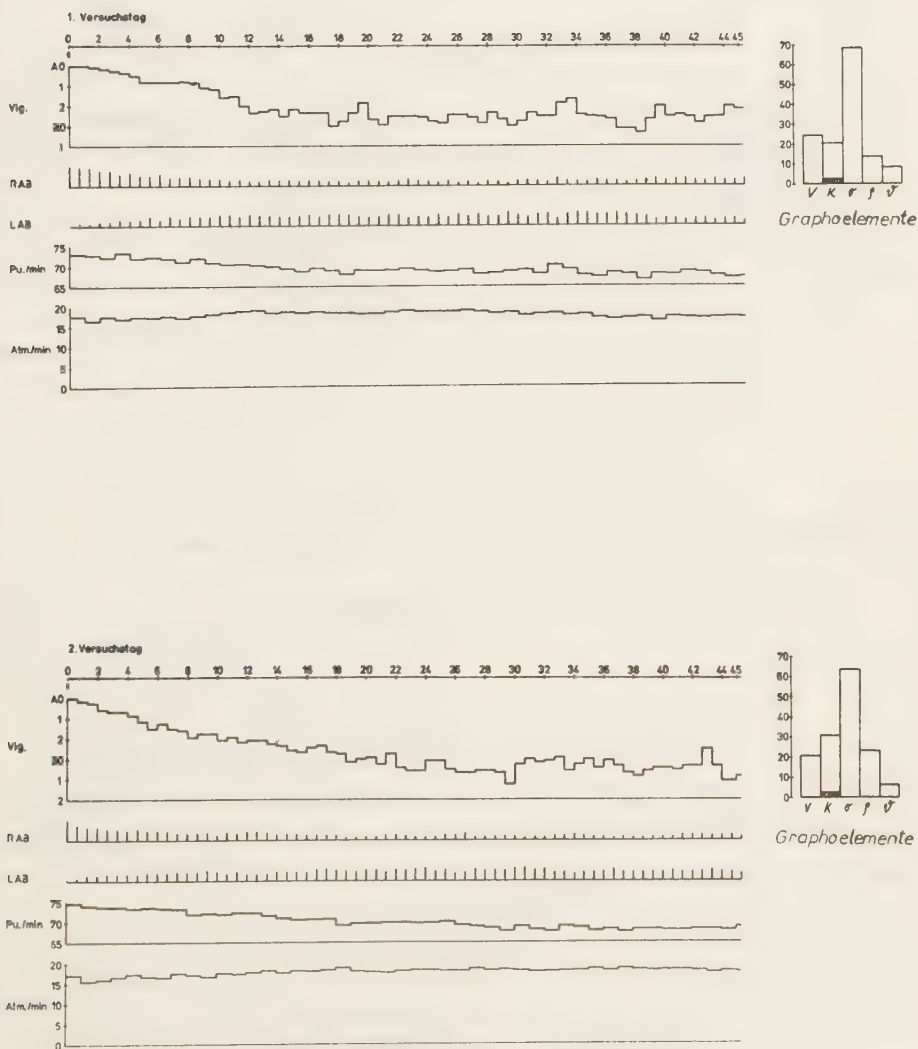


Abb. 9

Arithmetische Mittelwerte an den verschiedenen Versuchstagen



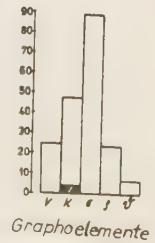
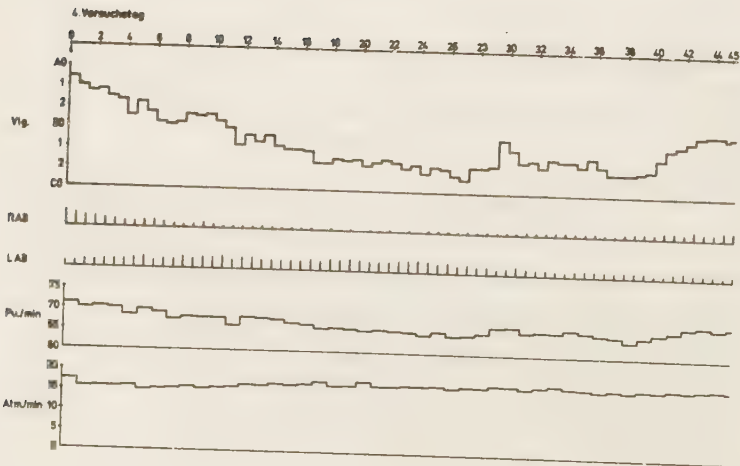
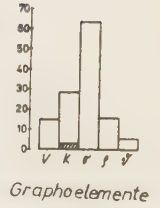
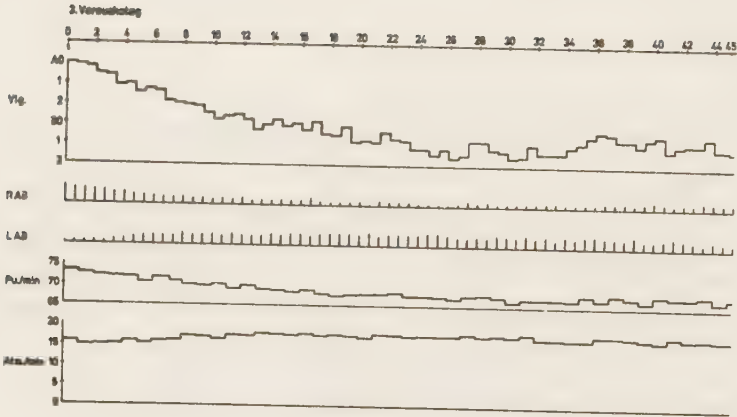


Abb. 10

Mittlere Schlaftiefe (mittlerer Vigilanz-Index)

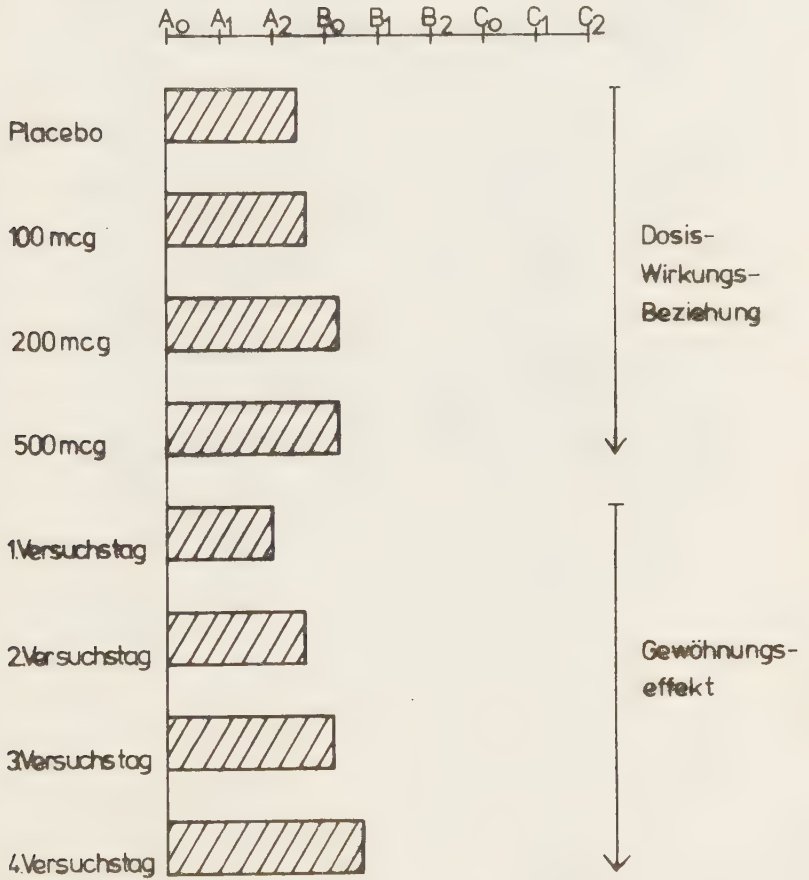
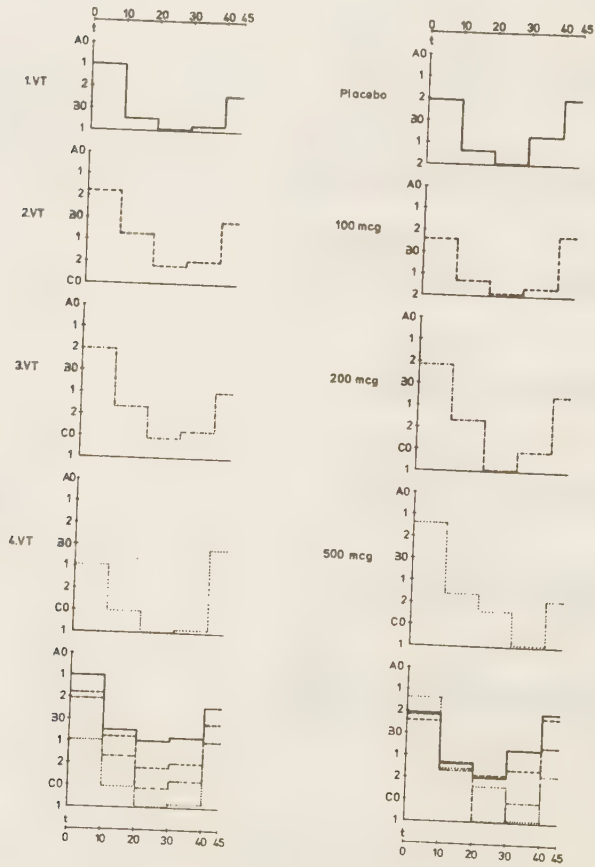


Abb. 11

Zeitlich gerraftte Darstellung (10-Minuten-Epochen)
der Vigilanz an den verschiedenen Versuchstagen bzw.
in Abhängigkeit von der Dosis.



Die statistischen Auswertungen bestätigen und präzisieren die aus dem Kurvenvergleich vermuteten Ergebnisse.

Es ergibt sich zwischen Placebo und 100 mcg Verum kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zwischen Placebo und 200 mcg Substanz besteht eine signifikante Differenz auf dem 1⁰/100-Niveau und zwischen Placebo und 500 mcg Wirkstoff auf dem 1⁰/100-Niveau.

Die Unterschiede zwischen 100 und 200 mcg sind auf dem 4%-Niveau zu sichern, zwischen 100 und 500 mcg auf dem 1⁰/100-Niveau, zwischen 200 und 500 mcg Thienotriazolodiazepin, ebenfalls auf dem 1⁰/100-Niveau.

b) Grapho-Elemente

(Abb. 8, 12)

Die Vertex-Wellen und K-Komplexe traten bei den unterschiedlichen Dosierungen in vergleichbarer Anzahl auf.

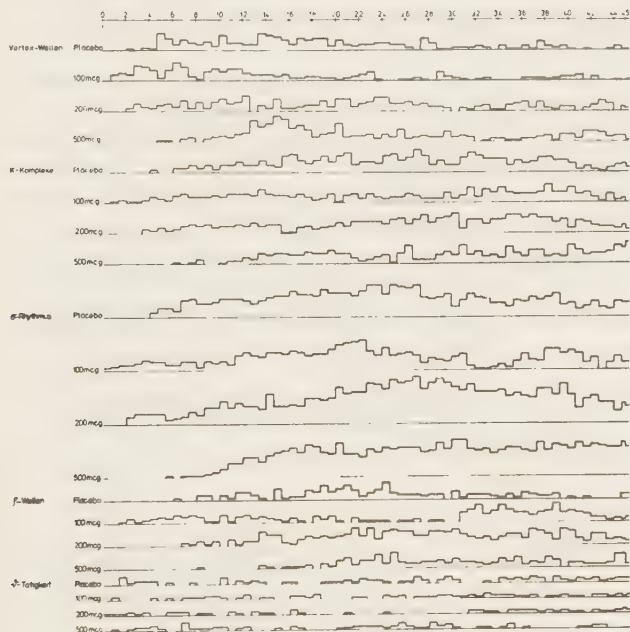
$\bar{O}$ -Spindeln waren bei Placebo-Gabe häufiger als nach 100 mcg, bei 200 mcg fand man sie am zahlreichsten, während sie bei 500 mcg wieder abnahmen, jedoch über dem Niveau bei Placebo und 100 mcg Substanz lagen.

β -Wellen häuften sich bei 200 mcg Verum, blieben bei den anderen Dosen annähernd gleich.

Die γ -Wellen-Gruppen zeigten zwischen den verschiedenen Dosen keine Unterschiede. Diese Graphoelemente und ihr zeitlicher Verlauf (Abb. 12) stimmen mit den jeweiligen Vigilogrammen (Abb. 8) überein.

Abb. 12

Verlaufskurven der Graphoelemente in Abhängigkeit von der Dosis



2. Okulogramm

a) Rasche Augenbewegungen (RAB)

Bei 200 und 500 mcg Wirkstoff registrierte man eine deutliche Verringerung der RAB gegenüber Placebo und 100 mcg (Abb. 8).

Zwischen 200 und 500 mcg, ebenso wie zwischen Placebo und 100 mcg Substanz bestand kein wesentlicher Unterschied.

b) Langsame Augenbewegungen (LAB)

LAB hatten bei Placebogabe den höchsten Wert (Abb. 9), nahmen bei 100 mcg deutlich ab, waren bei 200 mcg weiterhin geringer und zeigten bei 500 mcg Thienotriazolodiazepin den niedrigsten Wert.

3. Puls

Die Pulsfrequenz bewegte sich sowohl bei Placebo als auch bei den steigenden Dosierungen im gleichen Bereich, zwischen 65 - 75 Pulsschlägen/Minute und war insgesamt unauffällig (Abb. 8).

Mit zunehmender Schlaftiefe sank die Frequenz etwas ab.

4. Atmung

Veränderungen der Atemfrequenz waren zwischen den unterschiedlichen Dosierungen als zufällig zu werten und standen im Einklang mit den Schlafstadien (Abb. 8).

5. Blutdruck

Die vor und nach EEG-Ableitung gemessenen Blutdruckwerte verhielten sich in allen Kontrollen annähernd gleich. Eine geringe Blutdruckabnahme nach EEG war sicher durch die horizontale Lage bedingt.

6. Neurologische Elementarbefunde

Aus den neurologischen Untersuchungen (FFV, FNV, Romberg, BG, SBG) ergab sich eine dosisabhängige Verschlechterung des Koordinationsvermögens, die beim Seiltänzerblindgang am geringsten ausgeprägt war.

Sowohl der grobschlägige als auch der feinschlägige Tremor verstärkten sich bei Dosissteigerung; Dermographismus und Schweißbildung nahmen ab.

7. Flimmerverschmelzungsgrenze

Die Fähigkeit Lichtsignale, die beliebig schnell aus einer Lichtquelle abgegeben werden, noch als einzelne Lichtreize zu diskriminieren, sank nur bei 500 mcg Verum unter den Ausgangswert (= Wert vor Kapselgabe) und blieb bei allen anderen Dosierungen annähernd gleich.

8. Psychoexperimentelle Untersuchungen (10)

a) Chapuis-Test (= Labyrinth-Test) (Abb. 13,17)

Erklärung:

Aus einem Labyrinth soll möglichst schnell mittels Bleistiftmarkierung herausgefunden werden.

Die Punktwerte, errechnet aus Zeit abzüglich Fehler nach einem bestimmten Berechnungssystem, sind der Leistung direkt proportional (8).

Bei diesem Test zeigte sich zwischen den Versuchstagen ein Übungsgewinn.

Bei den größeren Dosen war die Leistung besser als bei den geringeren.

b) Horatz-Test (= 1000-Rückwärts-Test) (Abb. 14, 18)

Aufgabe:

Der Proband soll so schnell wie möglich die Zahlen von 1000 bis 975 rückwärts in Fünferkolonnen aufschreiben. Die benötigte Zeit, Schreib-, Form- und Zahlenfelder werden nach einem bestimmten System ausgewertet. Die Punktwerte sind zur Leistung indirekt proportional.

Bei diesem Test zeichnete sich ebenfalls von Kontrolle zu Kontrolle ein Leistungszuwachs (= Übungsgewinn) ab.

Mit steigender Dosis konnte zunächst ein Leistungszuwachs gefunden werden, bei 500 mcg Substanz allerdings ein beträchtlicher Leistungsabfall.

c) d_2 -Test (Abb. 15, 19)

Aufgabe:

In jeder Zeile muß der Proband in vorgegebener Zeit von 20 Sekunden alle -d"- durchstreichen.

Die Wertung erfolgt aus der Gesamtzeit (für die wir 4 Minuten 40 Sekunden wählten), abzüglich der Fehler. Die Punktwerte sind der Leistung direkt proportional.

Auch bei dieser Aufgabe machte sich zwischen den Versuchstagen ein Übungsgewinn bemerkbar. Die Zahl der gelösten Aufgaben wurde größer, die Zahl der Fehler nahm ab, die Schwankungsbreite wurde geringer.

Mit zunehmender Dosis fiel bei diesem Test die Leistung ab, die Fehler nahmen zu, die Schwankungsbreite blieb gleich.

9. Subjektive Selbstbeurteilung (Abb. 16)

Die Selbstbeurteilungsbogen wurden jeweils vor Kapseleinnahme und nach EEG-Ableitung ausgefüllt. Die Resultate ergaben sich aus den Veränderungen, also der Differenz der beiden Bogen (Abb. 20).

Begriffspaare

1. Trübsinnig - aufgeheitert

Bei höheren Dosen trat gedrückte Stimmung auf.

2. Ängstlich - mutig

100 mcg entfalteten eine leicht ermutigende Komponente; 200 und 500 mcg bewirkten gleich starke Ängstlichkeit.

3. Reizbar - ausgeglichen

Nur 500 mcg Substanz verursachten Ausgeglichenheit. Unter Placebo, 100 mcg und 200 mcg waren die Probanden reizbar.

4. Lustlos - unternehmungslustig

Die Unternehmungslust konnte nur die 100 mcg Dosis wecken. Die Dosiserhöhung ließ die VP lustloser werden.

5. Unruhig - ruhig

Es wurde dosisabhängige Zunahme des "Ruhigseins" empfunden.

6. Unaufmerksam - aufmerksam

Dosismäßiges Nachlassen der Aufmerksamkeit.

7. Gespannt - gelöst

Besonders 500 mcg Substanz lösten Entspannung aus. 100 und 200 mcg riefen fast die gleiche Gelöstheit hervor wie Placebo.

8. Müde - frisch

Das subjektive Empfinden der Müdigkeit nahm zwischen 200 und 500 mcg kaum zu, ebenso nur geringfügig zwischen Placebo und 100 mcg. 100 mcg und 200 mcg unterschieden sich stark in ihrer Wirkung. Dieser Befund ist mit den Ergebnissen der Vigilanz vereinbar.

9. Sprunghaft - konzentriert

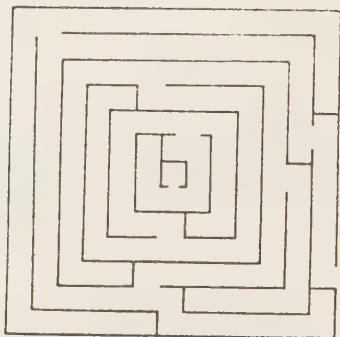
Die Konzentrationsfähigkeit ließ mit steigender Substanzmenge - jedoch nicht linear - nach.

10. Antriebsarm - leistungsfähig

Antriebsverarmung trat ein, die bei 100 mcg weniger auffiel, mit 200 mcg stark anstieg und durch 500 mcg weiter zunahm.

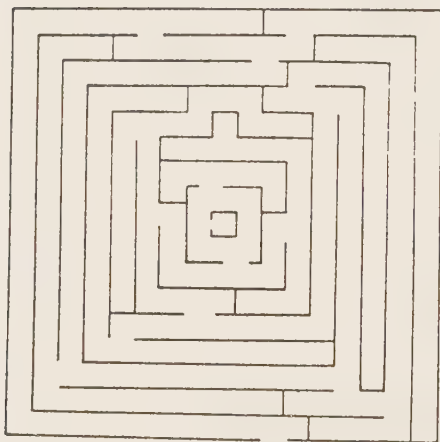
Abb. 13

Chapuis-Test



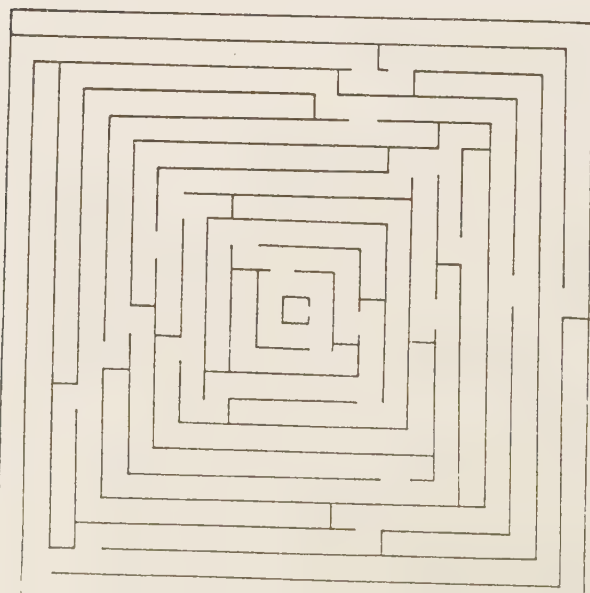
I

Name _____
 Num. _____
 Geburtsdatum _____
 Date de naissance _____
 Beruf _____
 Profession _____
 Datum _____
 Date _____



II

	Zeit Temps	Fehler Fautes
I		
II		
III		
Total		
Centile		
Punkte Points		
TOTAL P		
CENTILE		



III

Abb. 14

Horatz-Test

000	995	990	985	980	975
999	994	989	984	979	
998	993	988	983	978	
997	992	987	982	977	
996	991	986	981	976	

Abb. 16

Subjektiver Selbstbeurteilungsbogen

Ich fühle bzw. beurteile mich im Augenblick als (bitte ankreuzen)

TRÜBSINNIG	3	2	1	1	2	3	AUFGEHEITERT
ÄNGSTLICH	3	2	1	1	2	3	MUTIG
REIZBAR	3	2	1	1	2	3	AUSGEGLICHEN
LUSTLOS	3	2	1	1	2	3	UNTERNEHMUNGSLUSTIG
UNRUHIG	3	2	1	1	2	3	RUHIG
UNAUFMERKSAM	3	2	1	1	2	3	AUFMERKSAM
GESPANNT	3	2	1	1	2	3	GELÖST
MÜDE	3	2	1	1	2	3	FRISCH
SPRUNGHAF	3	2	1	1	2	3	KONZENTRIERT
ANTRIEBSARM	3	2	1	1	2	3	LEISTUNGSFÄHIG

Ich leide an bzw. empfinde im Augenblick (bitte ankreuzen)

Schwindel	0	1	2	3	Zittern	0	1	2	3
Kopfschmerz	0	1	2	3	Mundtrockenheit	0	1	2	3
Schwitzen	0	1	2	3	Appetitmangel	0	1	2	3
Schlafstörung	0	1	2	3	Übelkeit	0	1	2	3
Verdauungsbeschwerden	0	1	2	3	evtl. andere Erscheinungen	0	1	2	3

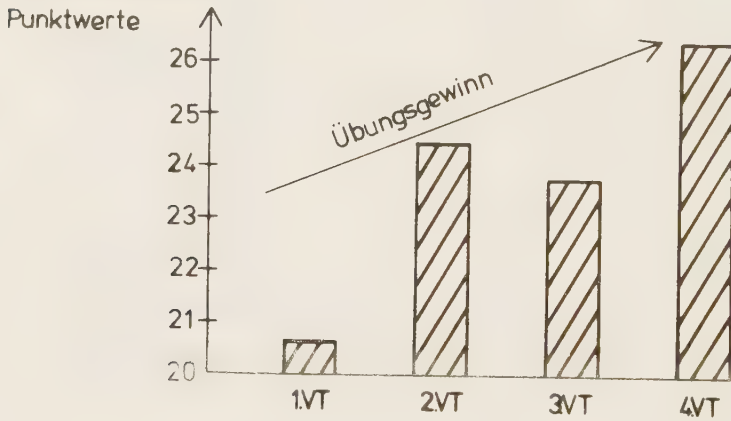
Zeichenerklärung: 0 nein; 1 leicht; 2 mittel; 3 stark

Abb. 17

Ergebnisse beim Chapuis-Test.

Der Punktwert ist der Leistung direkt proportional.

a) Versuchstage:



b) Konzentrationen:

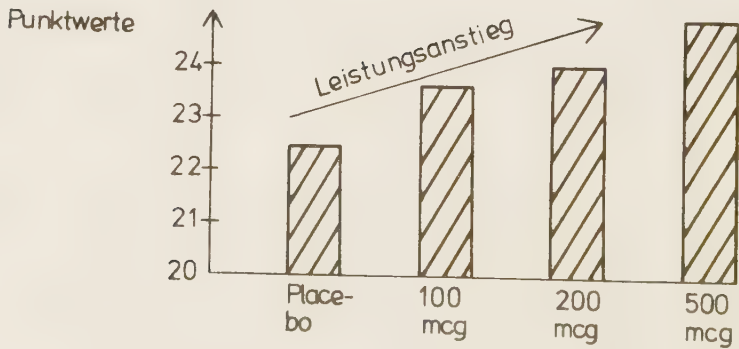


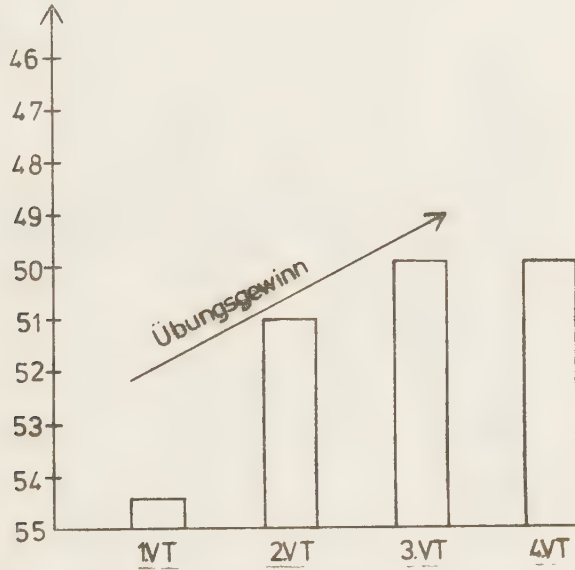
Abb. 18

Ergebnisse beim Horatz-Test.

Punktwert indirekt proportional zur Leistung.

Versuchstage:

Punktwerte



Konzentrationen:

Punktwerte

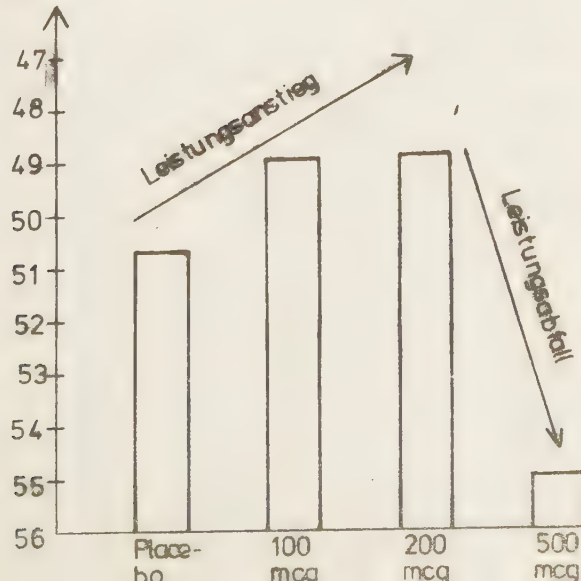


Abb. 19

Ergebnisse beim d_2 -Test.

Punktwert direkt proportional zur Leistung.

GZ-F (Gesamtzeit-Fehler)

SB (Schwankungsbreite)

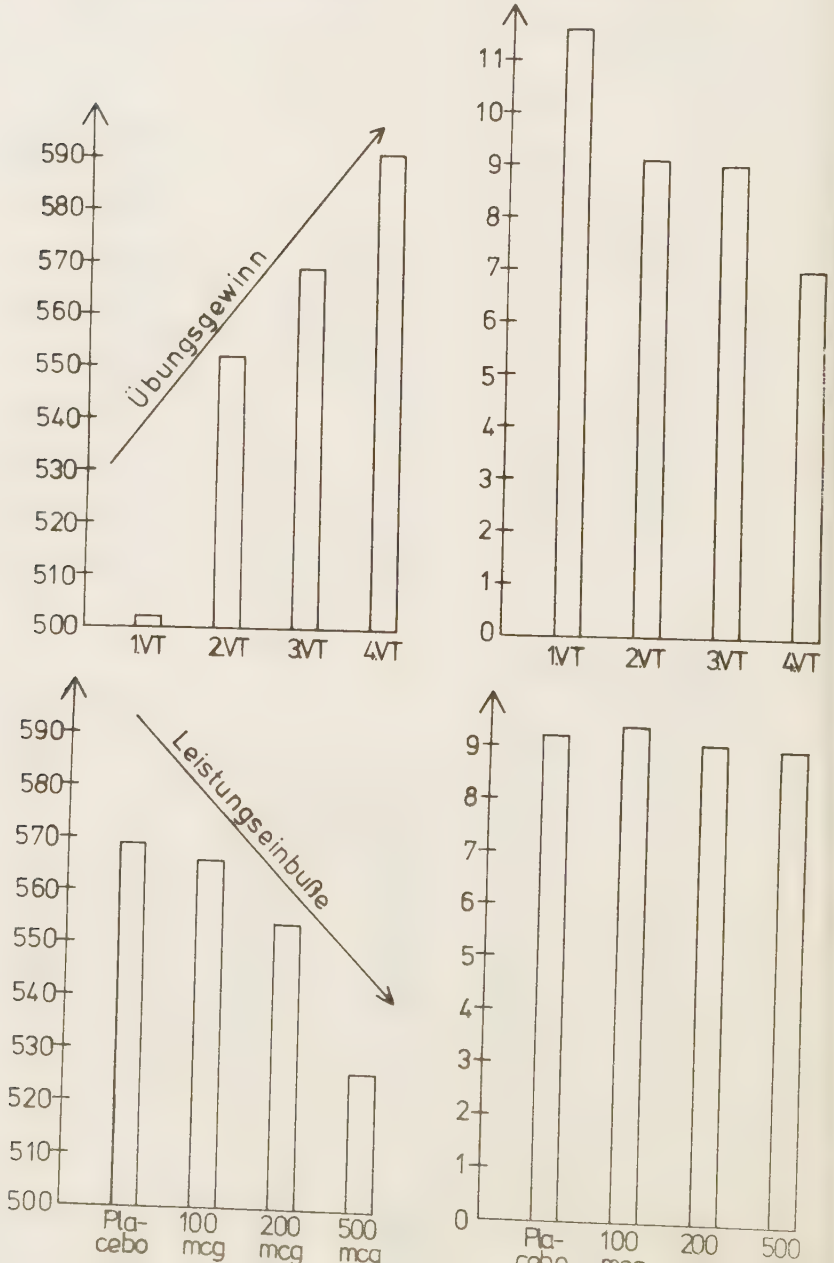
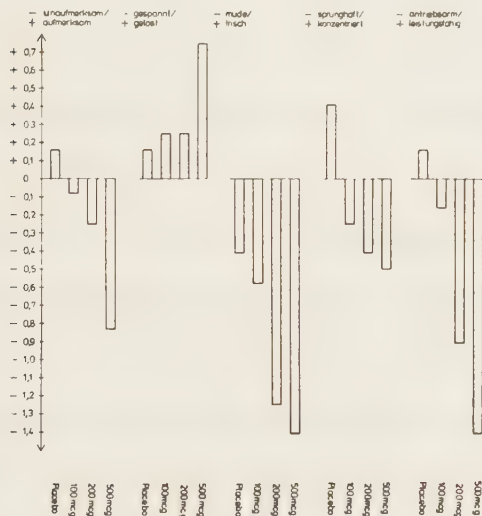


Abb. 20

Ergebnisse der Selbstbeurteilungsbogen.



V. Diskussion

Die Forderungen, die an ein Tranquillantium zu stellen sind, lauten:

psychische Entspannung

emotionale Harmonisierung (Ataraxie)

Angstlösung (Anxiolyse)

schlafanstoßende - nicht schlaferzwingende Wirkung

möglichst geringe Beeinträchtigung der Bewußtseins-
helligkeit (34).

Bei den Versuchen stellte sich heraus, daß bei Gabe von 100 mcg Thienotriazolodiazepin der sedierende Effekt des Mittels nicht von dem eines Placebo unterschieden werden kann.

Mit 200 mcg Substanzmenge konnte ein statistisch gesichertes vermehrtes Auftreten tieferer Schlafstadien bei einzelnen Versuchspersonen festgestellt werden. Im Mittel ergab sich daraus ein beruhigender, entspannungsfördernder, tranquillierender Effekt.

Die 500 mcg Dosis vermochte die Schlaftiefe gegenüber 200 mcg nicht nennenswert zu steigern.

Der Grenzbereich, in dem der tranquillierende Effekt des Thienotriazolodiazepin in einen sedierenden übergeht, ist daher zwischen 100 und 200 mcg anzunehmen. Diese Werte dürften starken individuellen und möglicherweise auch tageszeitlichen Schwankungen unterliegen.

Das Präparat führte zu einer eindeutigen dosisabhängigen Beeinträchtigung des Koordinationsvermögens.

Feinschlägiger und grobschlägiger Tremor nahmen bei Dosissteigerung zu.

Einige vegetative Erscheinungen wurden durch Thienotriazolodiazepin günstig beeinflusst, so der Dermographismus und die Schweißbildung. Andere vegetative Parameter wie Blutdruck, Pulsfrequenz und Atemfrequenz wiesen in den verwendeten Dosen keine Veränderungen gegenüber Placebo auf.

Kurzzeitige Anforderungen an die Konzentration, wie sie der Chapuis-Test und Horatz-Test stellen, wurden mit zunehmender Dosis besser erfüllt. Bei komplexeren, kurzfristigen Konzentrationsleistungen (Horatz-Test) lieferte die Höchstdosis von 500 mcg allerdings schlechtere Resultate als die Dosis von 200 mcg.

Bei längerer Beanspruchung der Konzentration (d_2 -Test) ist ein dosisabhängiger Leistungsabfall zu registrieren. Diese Auswirkungen auf das Konzentrationsvermögen sind von Tranquillantien bekannt und erklären sich einerseits aus der Anxiolyse, welche das Bewältigen von Kurzzeit-Aufgaben erleichtert, andererseits aus sedierenden Wirkungen, die erst bei längerer konzentrierter Tätigkeit eine Abnahme der Leistung verursachen.

Die Selbstbeurteilungen ließen in den verwendeten Dosen recht unterschiedliche Einflüsse des Thienotriazolodiazepin erkennen. Die durch psychometrische Tests objektivierte Konzentrationseinbuße wurde auch subjektiv empfunden. Ruhige, gelöste und ausgeglichene Stimmungslage, also emotionale Harmonisierung, rief nur die Höchstdosis hervor.

Es ist möglich, daß es bei verschiedenem Ausgangsverhalten der Versuchspersonen (Neuroticismus - Score) zu unterschiedlichen oder sogar gegensätzlichen Reaktionen kommt. Wir hatten bei unseren Versuchspersonen diesbezüglich keine besonderen Testuntersuchungen zur Vorselektion durchgeführt.

Anxiolyse und Steigerung der Unternehmungslust konnte allein die Gabe von 100 mcg Thienotriazolodiazepin bewirken.

Das Koordinationsvermögen wurde durch alle Dosen der Substanz in unterschiedlichem Ausmaß gestört, wobei die großen Dosen stärkere Auswirkungen zeigten.

Das Vegetativum wird in bestimmten Bereichen (Dermographismus, Schweißbildung) durch die angewandten Dosen stabilisiert; andere Funktionen wie Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz werden bei diesen Dosen nicht beeinflusst - es handelte sich allerdings durchwegs um gesunde Probanden.

Von der Benzodiazepin-Gruppe wird gesagt, daß sie den REM-Schlaf nur wenig beeinflussen, dagegen das Stadium 4 des orthodoxen Schlafes verkürzen (3,12). Hierüber kann aufgrund der nur 45-minutigen EEG-Ableitungen keine Aussage gemacht werden.

VI. Zusammenfassung

An 12 freiwilligen, gesunden, männlichen Versuchspersonen wurde mit Hilfe von EEG-Untersuchungen der Effekt unterschiedlicher Dosen von Thienotriazolodiazepin geprüft. Es konnte bestätigt werden, daß Thienotriazolodiazepin entspannungsfördernde, beruhigende, tranquilisierende Eigenschaften hat.

Die EEG- Ableitungen zum Bestimmen von Vigilosomnogrammen und Vigilanzindices ergaben, daß Dosen von 200 mcg Thienotriazolodiazepin sich von Placebo-Effekten deutlich unterscheiden.

Die Sedation bei 100 mcg unterscheidet sich nicht von der nach einer Placebo-Gabe. Bei dieser Dosis jedoch sind schon geringe tranquillisierende Effekte zu sichern.

Mit 500 mcg Substanz ist keine nennenswerte Steigerung der sedativen Wirkung gegenüber 200 mcg zu erreichen.

Die Vorteile der Höchstdosis (500 mcg) bestehen in stärker ausgeprägten Wirkungen mit Ausgeglichenheit, innerer Ruhe und Gelöstheit und in längerer Dauer. Zusätzliche Tests und Untersuchungen sollten mögliche positive und negative Nebenwirkungen aufdecken.

Thienotriazolodiazepin beeinflusst in den geprüften Substanzmengen weder Atmung noch Kreislauf. Das EKG zeigte keine Veränderungen.

Das Koordinationsvermögen und die Konzentrationsfähigkeit für langdauernde Leistungen wurden durch die Substanz dosisabhängig beeinträchtigt.

Vegetative Symptome wurden verringert und kurzzeitige Konzentrationsleistungen verbessert.

Aus den Beobachtungen kann gefolgert werden, daß der Wirkungsmechanismus des Thienotriazolodiazepins dem anderer Benzodiazepine gleicht und hauptsächlich in Strukturen des Zwischenhirns, des limbischen Systems und neokortikaler Neurensysteme seinen Angriffsort hat.

Im Vergleich mit anderen Tranquillantien könnte der Vorteil der Substanz in der geringeren Toxizität bei Überdosierungen liegen. Nach tierexperimentellen Beobachtungen scheint sie auch antikonvulsiv und analgetisch zu wirken, so daß Thienotriazolodiazepin eine Bereicherung der verfügbaren Tranquillantien bildet.

VII. Literaturangaben

- 1 Aserinsky, E.: Two types of ocular motility occurring in sleep.
J. Appl. Physiol. 8 (1955)
- 2 Bauer, M. u.a.: Psychiatrie.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1973)
- 3 Baust, W.: Ermüdung, Schlaf und Traum.
Fischer Taschenbuchverlag. Frankfurt (1971)
- 4 Boehringer Sohn, C.H., Ingelheim: WE 941,
zentrales Depressivum.
Klinische Prüfer
- 5 Bräutigam, W., Christian, P.: Psychosomatische
Medizin.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1975)
- 6 ten Bruggencate, G.: Experimentelle Neuro-
physiologie.
Wilhelm Goldmann Verlag. München (1972)
- 7 Campbell, R.C.: Statistische Methoden für
Biologie und Medizin.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1971)
- 8 Chapuis, F.: Der Labyrinth Test.
Verlag Hans Huber. Bern und Stuttgart (1959)
- 9 Dement, W.C., and Kleitmann, N.: Cyclic variations
in EEG during sleep and their relation to eye
movements, body motility and dreaming.
EEG-Clin. Neurophysiol. 9 (1972)
- 10 Düker, H.: Der Konzentrations-Leistungs-Test.
Verlag C.J. Hogrefe. Göttingen (1959)
- 11 Fischgold, H., Dreyfus-Brisac, C.:
Das Elektroenzephalogramm.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1968)
- 12 Fülgraff, G., Palm, D.: Pharmakotherapie .
Klinische Pharmakologie.
Gustav Fischer Verlag. Stuttgart - New York (1977)
- 13 Ganong, W.F.: Medizinische Physiologie.
Springer Verlag. Berlin - Heidelberg - New York (1972)
- 14 Garattini, S., Mussini, E., Randall, L.O.:
The Benzodiazepines.
Raven Press. New York (1973)
- 15 Haase, H.J.: Therapie mit Psychopharmaka und
anderen psychotropen Medikamenten.
F.K. Schattauer. Stuttgart - New York (1972)

- 16 Habermann, E., Löffler, H.: Spezielle Pharmakologie.
Springer Verlag. Berlin - Heidelberg - New York (1975)
- 17 Jovanovic, U.J.: Schlaf und Traum.
Gustav Fischer Verlag. Stuttgart (1974)
- 18 Jovanovic, U.J.: Der Schlaf. Neuropsychologische Aspekte.
Johann Ambrosius Barth. München (1969)
- 19 Kugler, J.: Elektroenzephalographie in Klinik
und Praxis.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1966)
- 20 Kugler, J.: K-Komplexe EEG/EMG. 4 (1973), 34 - 36
- 21 Kugler, J.: Indexwerte bestimmter Grapho-Elemente
in Hypnogrammen.
Aus: Beiträge zum Symposium "Die Quantifizierung
des Elektroenzephalogramms" der Arbeitsgemeinschaft
für Methodik in der Elektroenzephalographie.
Jongny sur Vevey (Mai 1973)
- 22 Kugler, J.: Die Bestimmung der Schlafstadien
mittels EEG - ihre Einsatzmöglichkeiten und ihr
Nutzen.
Aus: Medizinischer Monatsspiegel, 6 (1973), 141 - 145
- 23 Kugler, J.: Schlaf und Vigilanz
in "Schlaf und Pharmakon",
herausgegeben von Harrer, G. und Leutner, V.
Editiones Roche (1979), 63 - 79
- 24 Kugler, J., Laub, M.: Lambdoid-Wellen
(Rho-Wellen) im Schlaf.
Aus: The nature of sleep
Gustav Fischer Verlag. Stuttgart (1973), 31 - 35
- 25 Kugler, J., Johannes, K.-J., Laub, M., Tuluwait, K.:
Elektroenzephalographische Vigilanzbestimmungen
nach Gabe von Amitriptylin -N-oxid
in Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (I), 3 (1978), 475 - 479
- 26 Kugler, J., Schichtl, R., Empt, J.: The Influence
of Kallikrein on the Vigilance in the EEG
in "Kininogenases", herausgegeben von Haberland, G.L.,
Rohen, J.W., Blümel, G. and Huber, P.
F.K. Schattauer Verlag. Stuttgart - New York (1975),
121 - 133
- 27 Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der
Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1972)
- 28 Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G.A.:
Distribution of disturbance-patterns in the human
electroencephalogram with special reference to sleep.
J. Neurophysiol. 1 (1938), 413

- 29 Mumenthaler, M.: Neurologie.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1973)
- 30 Müller, L.R.: Über den Schlaf. Mit Beiträgen zur
Physiologie und Pharmakologie des Schlafes.
Von E. Wöhlisch.
Urban & Schwarzenberg Verlag. München (1948)
- 31 Poeck, K.: Neurologie.
Springer Verlag (1972)
- 32 Roth, B.: L'EEG dans narcolepsie-cataplexie
Clin. Neurophysiol. 16 (1964) 170
- 33 Schmidt, R.F.: Grundriß der Neurophysiologie.
Springer Verlag. Berlin - Heidelberg - New York (1972)
- 34 Schulte, W., Tölle, R.: Psychiatrie.
Springer Verlag. Berlin - Heidelberg - New York (1975)
- 35 Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1973)
- 36 Soyka, D.: Kurzlehrbuch der klinischen Neurologie.
F.K. Schattauer Verlag. Stuttgart - New York (1975)
- 37 Stochdorph, O.: Vegetatives Nervensystem -
"vegetative Dystonie".
Münchner medizinische Wochenschrift 115 (1973)
1082 - 1088
- 38 Überla, K.: Biomathematik. Erläuterungen und Lern-
hilfen zum GK.
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Statistik und Biomathematik der Universität
München (1976)
- 39 Wandrey, D., Leutner, V.: Neuro-Psychopharmaka
in Klinik und Praxis, 2. Auflage.
F.K. Schattauer Verlag. Stuttgart (1967)
- 40 Wilcoxon, F.: Individual comparisons by ranking
methods.
Biometric 1 (1945) 80 - 83



Lebenslauf

Am 8.4.1948 kam ich als 2. Kind des Metzgermeisters Willi Ott und seiner Ehefrau Anni, geborene Seger, in der Schillerstadt Marbach am Neckar zur Welt.
Schuleintritt 1954.

Sieben Klassen Volksschule an meinem Geburtsort.

Im Jahre 1961 Übertritt in die 2. Klasse des Gymnasiums Schrobenhausen.

Reifeprüfung 1969.

Anschließend 2 Jahre Tätigkeit als Sprechstundenhilfe bei praktischen Ärzten.

Ab SS 1972 Medizinstudium an der LMU München.

Seit dem 23.6.1972 bin ich mit Friedrich Wetzel verheiratet.

Im Oktober 1978 legte ich die ärztliche Prüfung ab.

Seit Juli 1979 arbeite ich als Assistenzärztin in den Kliniken St.Elisabeth, Neuburg/Donau.



Ich danke

Herrn Professor Dr. med. J. Kugler

für die Überlassung des Themas und die Auswertung
der EEG-Ableitungen,

Herrn Dr. R. Seus von der Gesellschaft für operationale
Medizin und Datenverarbeitung für die statistischen
Berechnungen

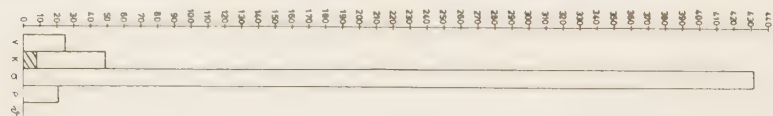
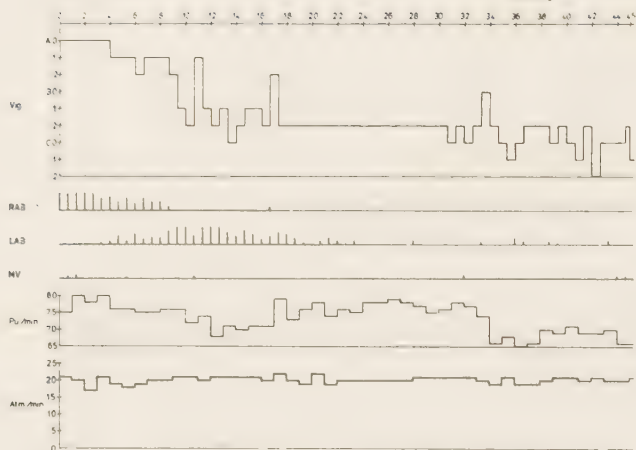
und besonders Frau M. Laub für ihre wertvolle Unterstützung
bei vielen graphischen und technischen Fragen.



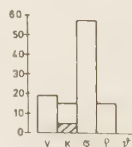
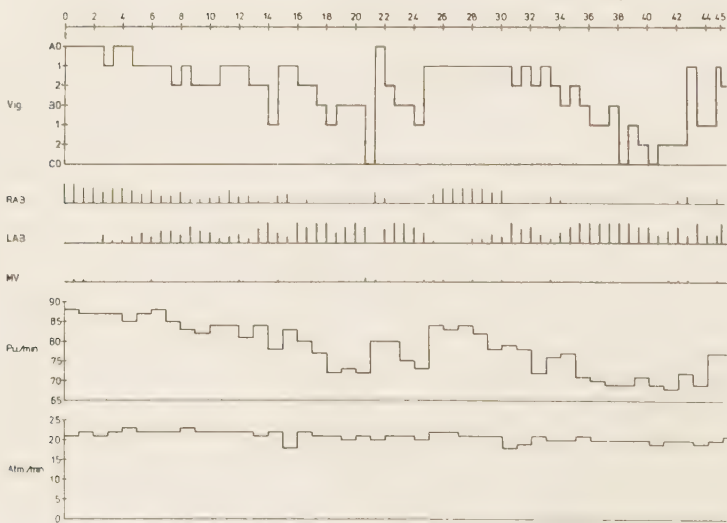
A n h a n g

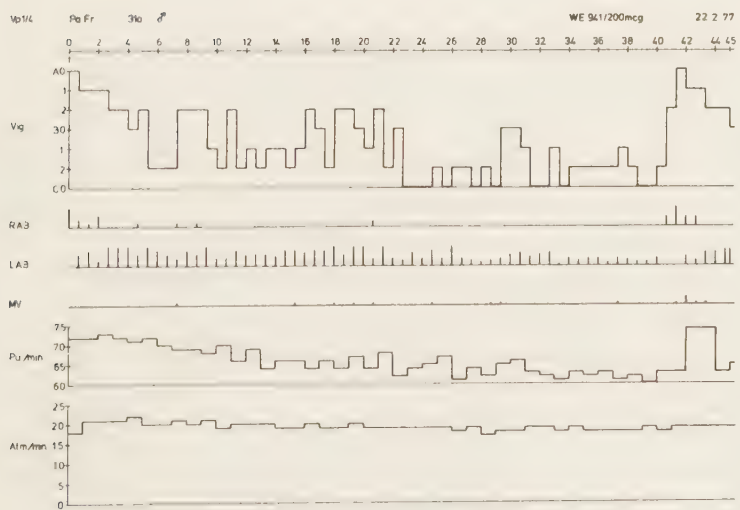
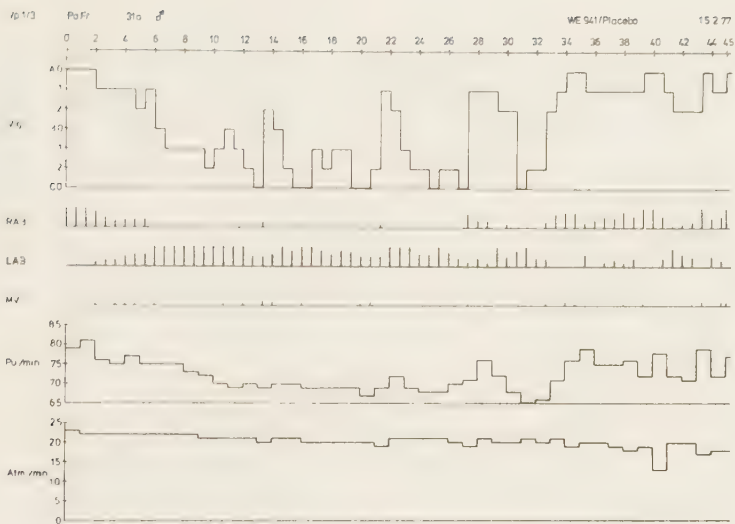
Die Vigilosomnogramme der Versuchspersonen

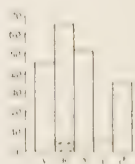
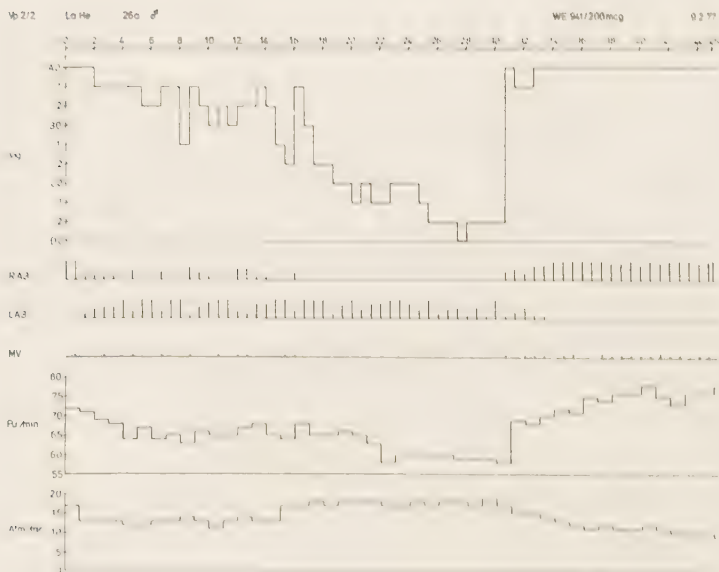
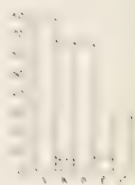
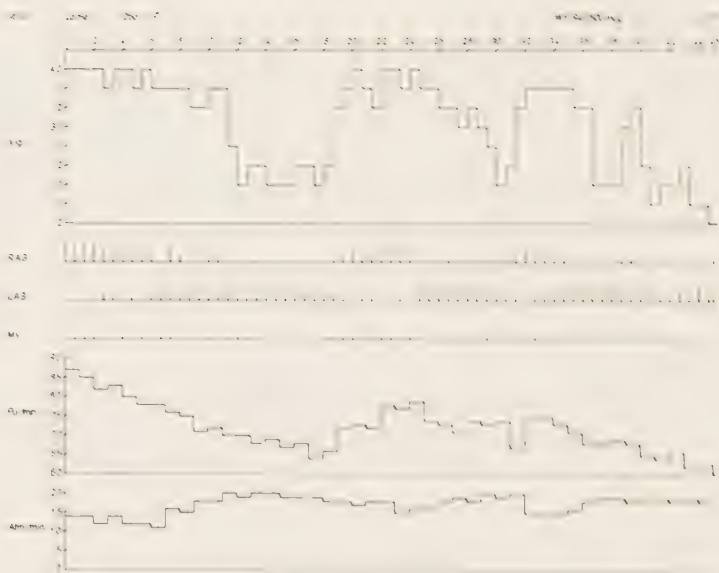
Vp 1/1 Ra.Fr 31a d^2 WE 941/500mcg 1.2.77

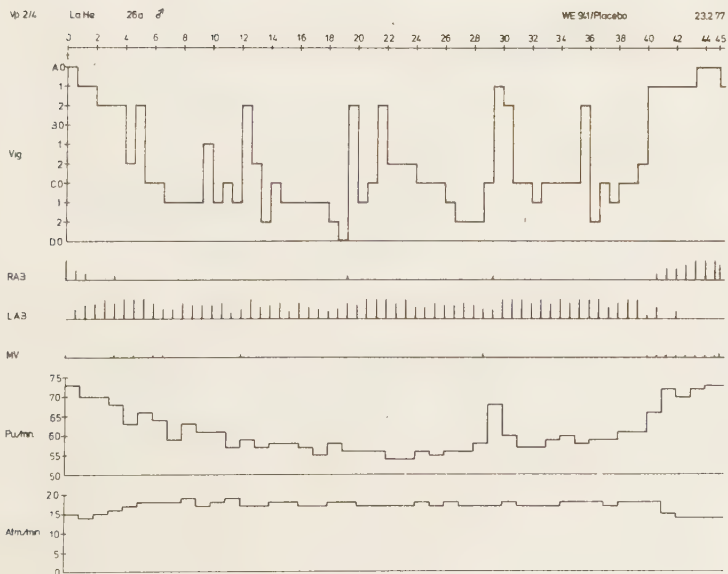
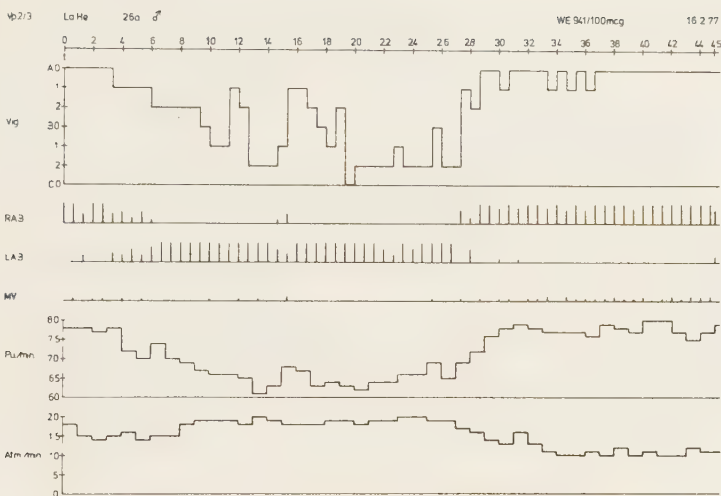


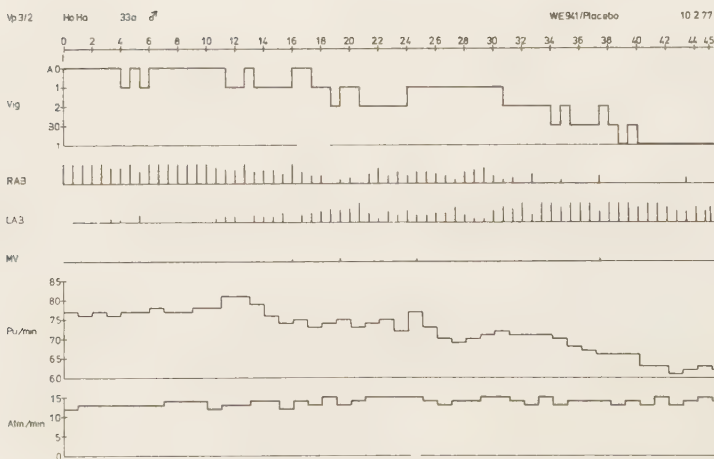
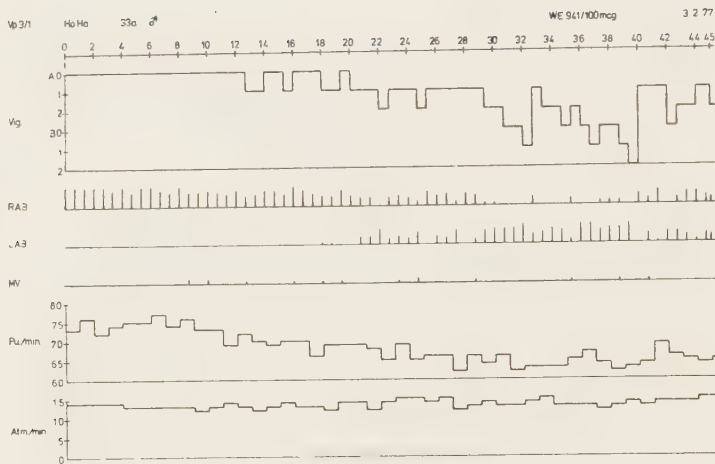
Vp 1/2 Ra.Fr 31a d^2 WE 941/100mcg 8.2.77

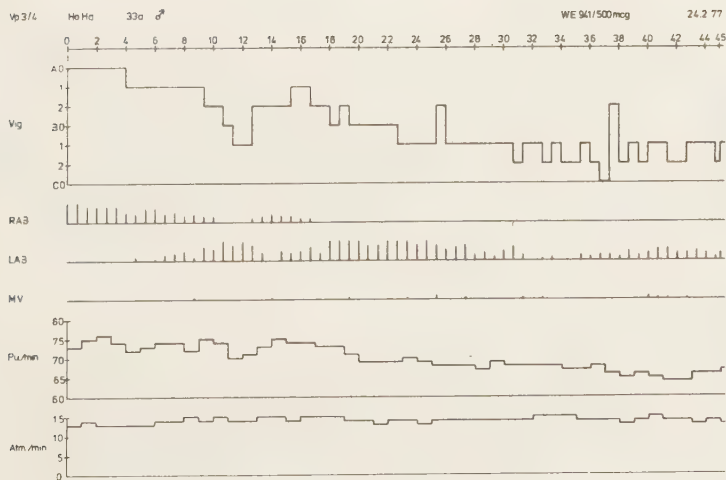
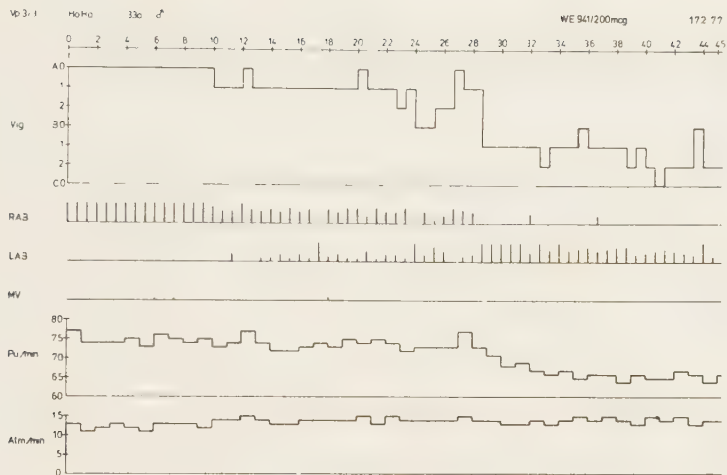


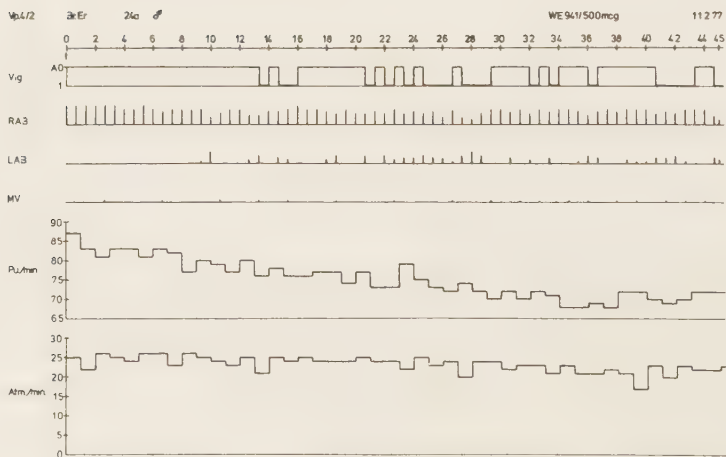
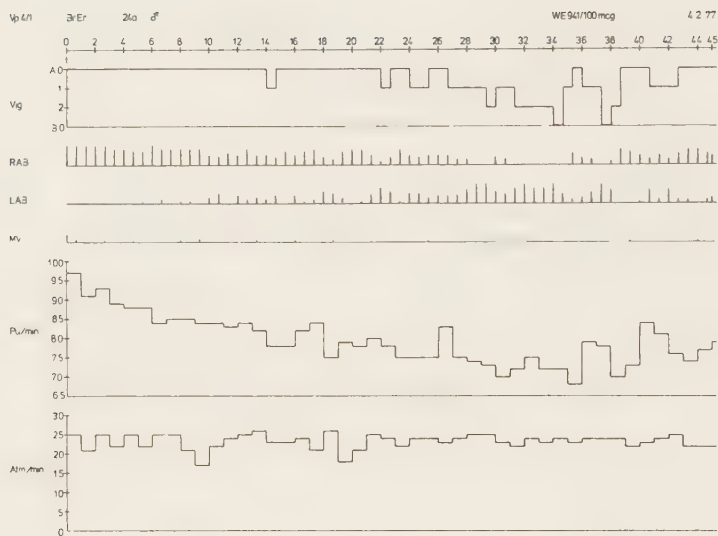


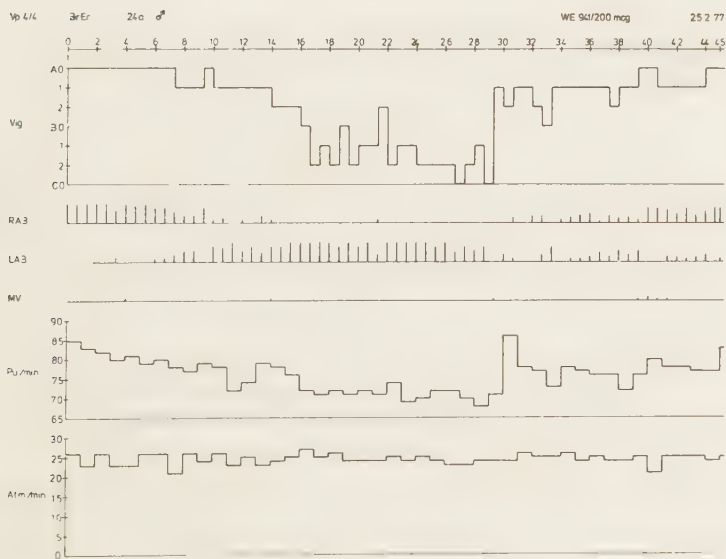
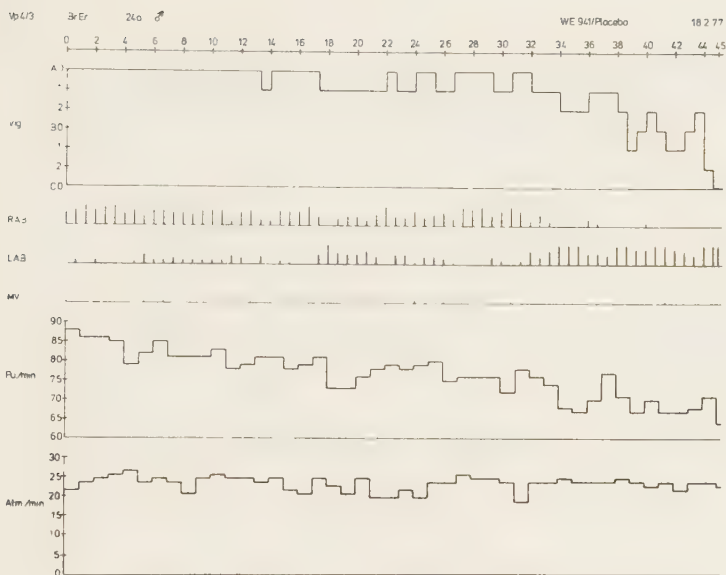




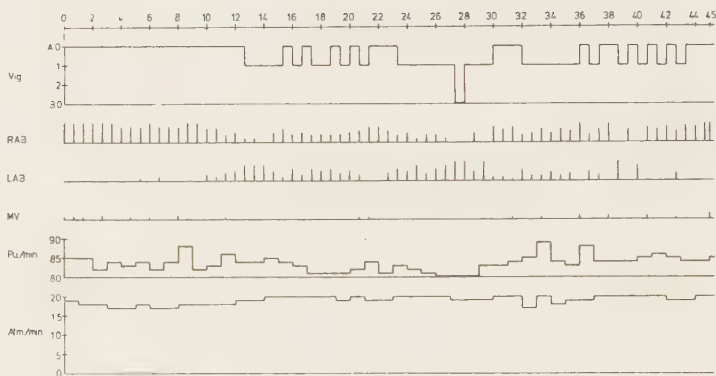




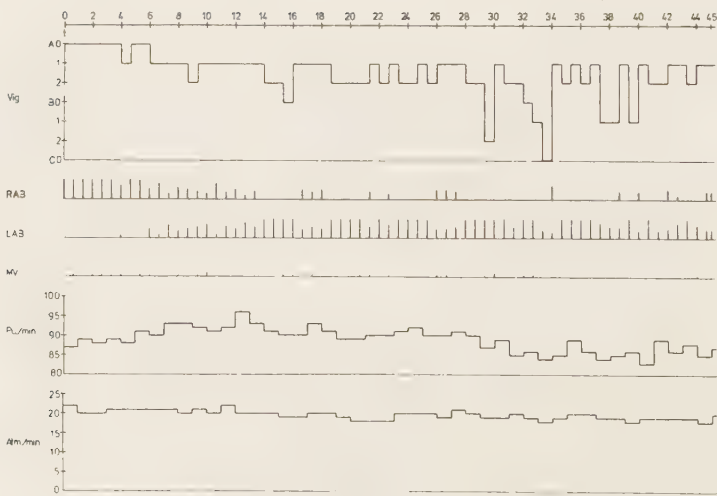


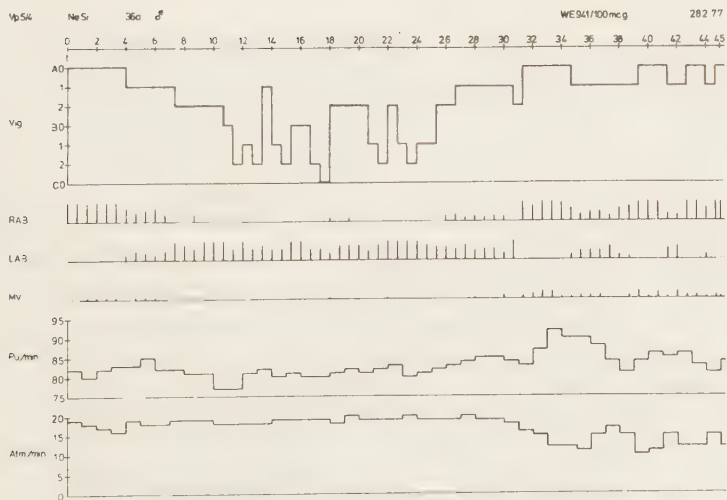
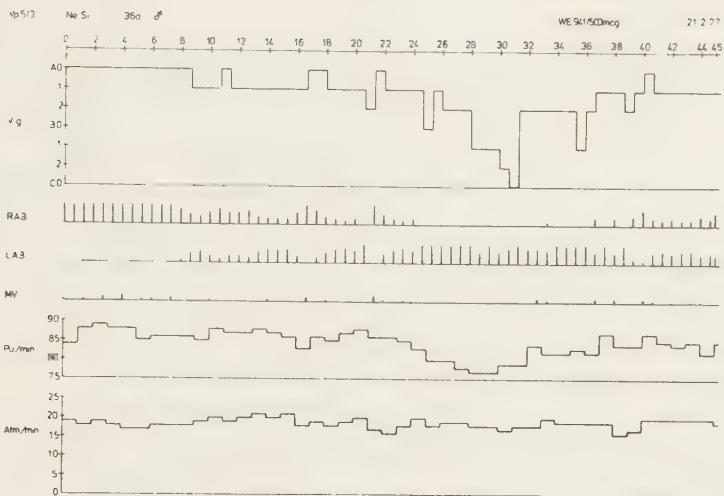


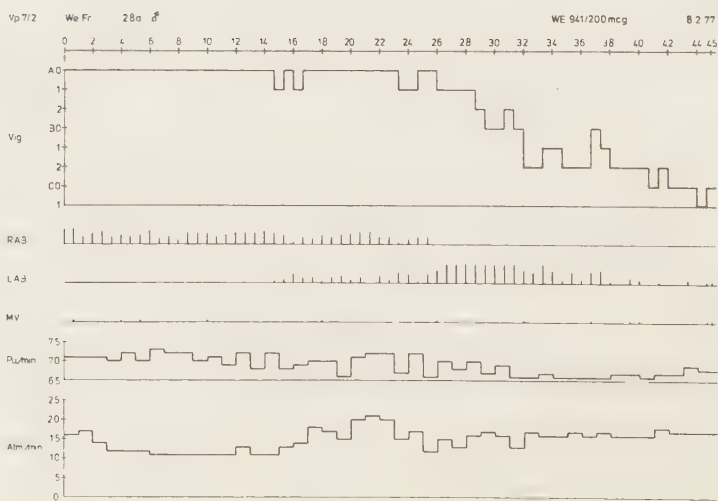
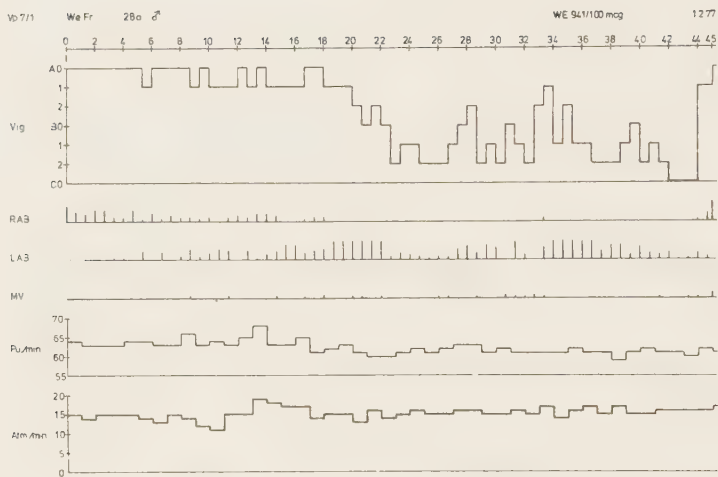
VP5/1 Nu Si 36a d WE 941/Placabo 7 2 77

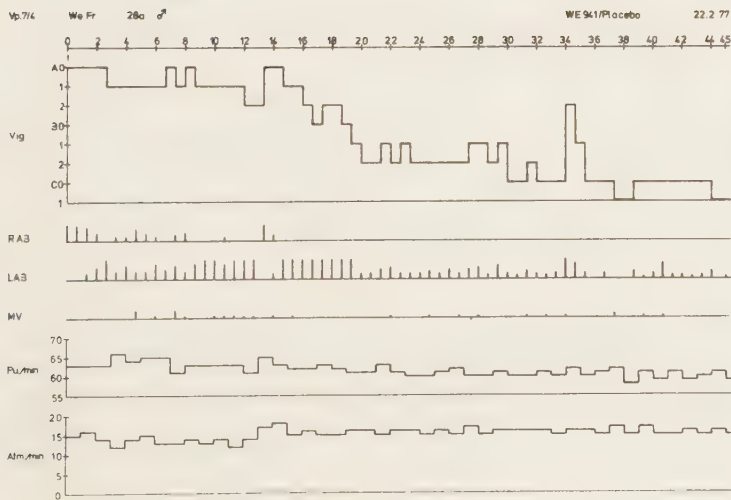
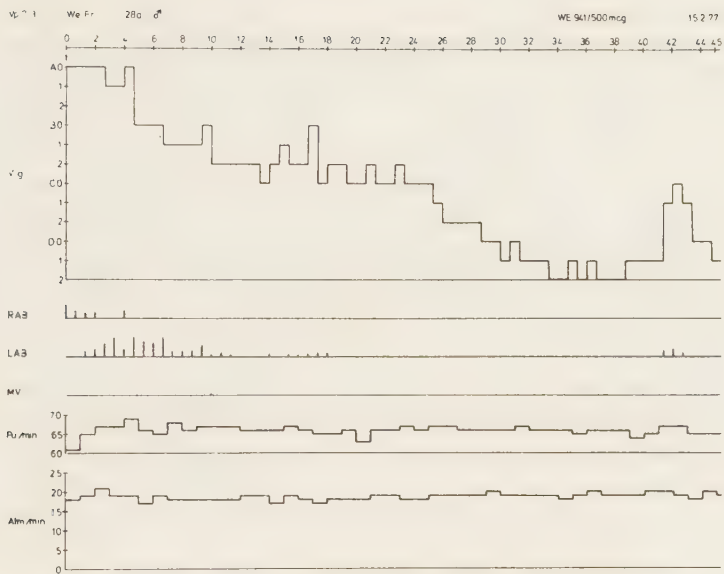


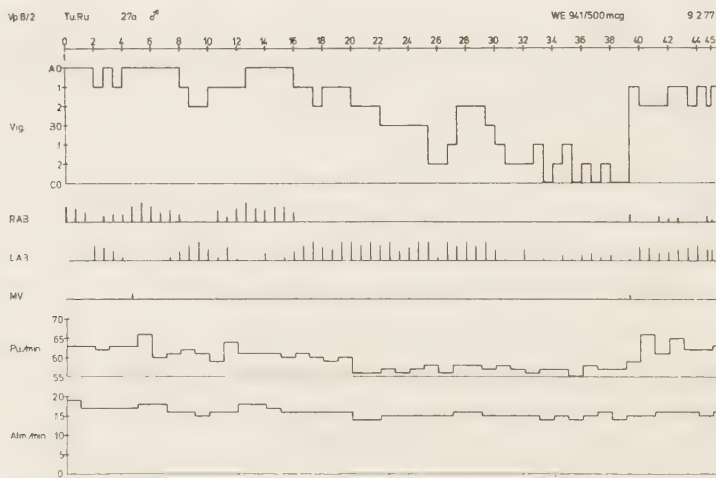
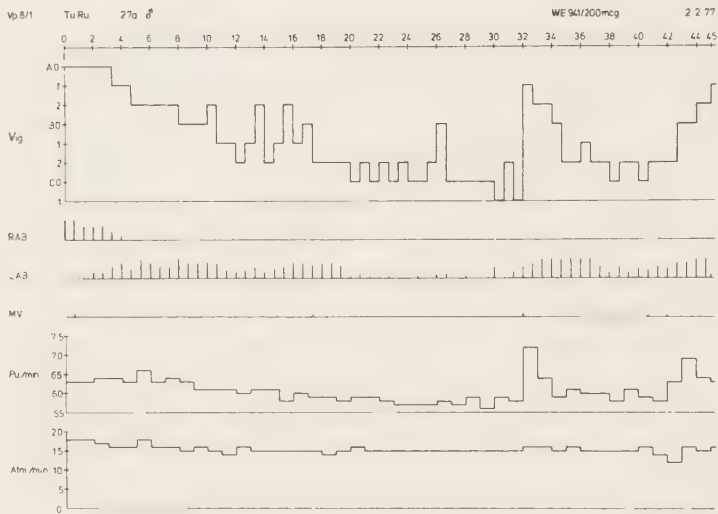
Vp5/2 Nu Si 36a d WE 941/200mg 1 2 77

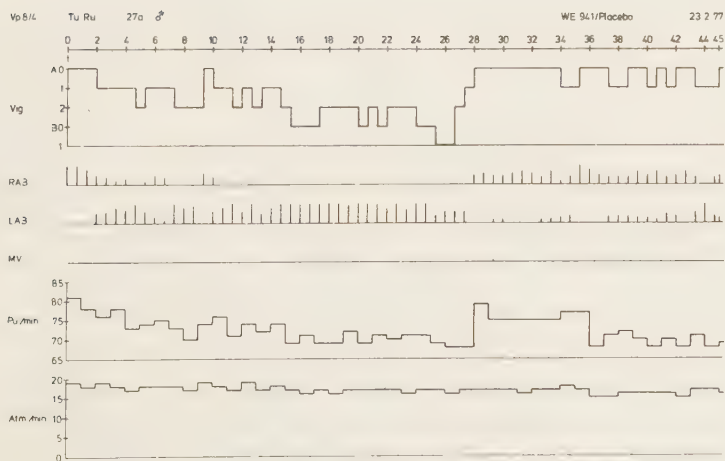
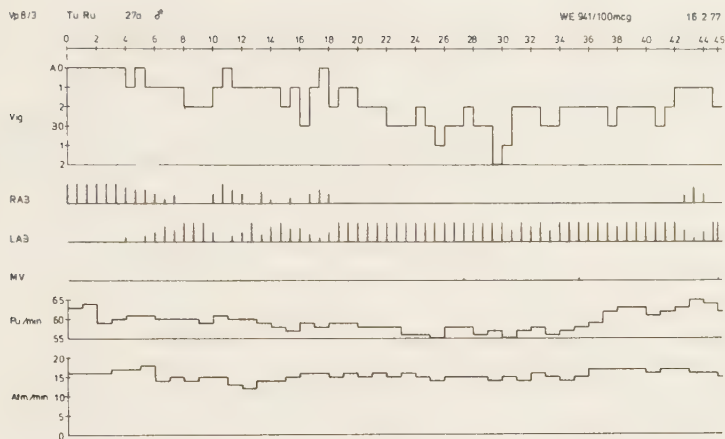


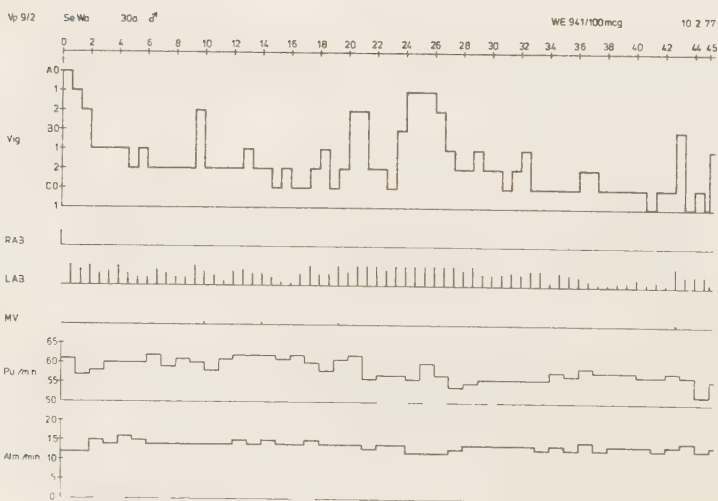
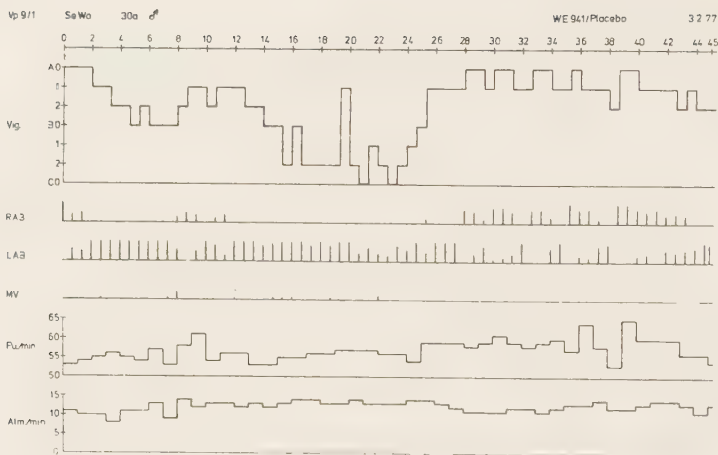




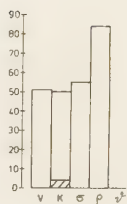
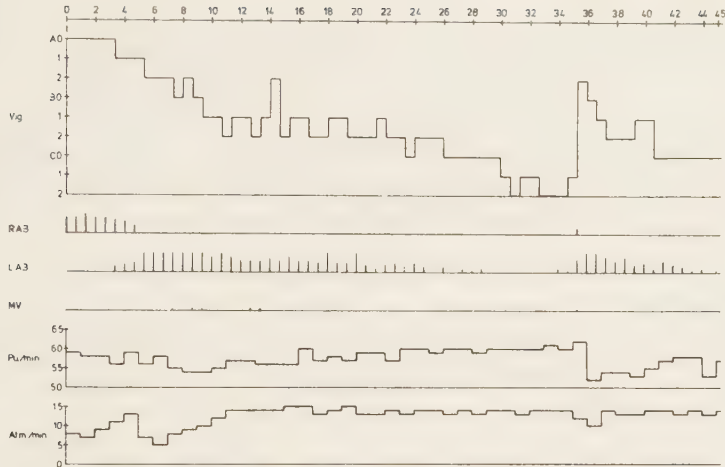








Vp 9/3 SeWa 300 d¹ WE 941/200mcg 17.2.77



Vp 9/4 SeWa 300 d¹ WE 941/500mcg 24.2.77

